

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 388 298
A2

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 90400684.8

(22) Date de dépôt: 14.03.90

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 401/04, C07D 498/06,
C07D 471/04, A61K 31/47,
A61K 31/535, //(C07D498/06,
265:00,221:00),(C07D471/04,
221:00,221:00)**

(30) Priorité: 16.03.89 FR 8903459
29.06.89 FR 8908695
20.11.89 FR 8915178

(43) Date de publication de la demande:
19.09.90 Bulletin 90/38

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK FR GB GR IT LI LU NL SE

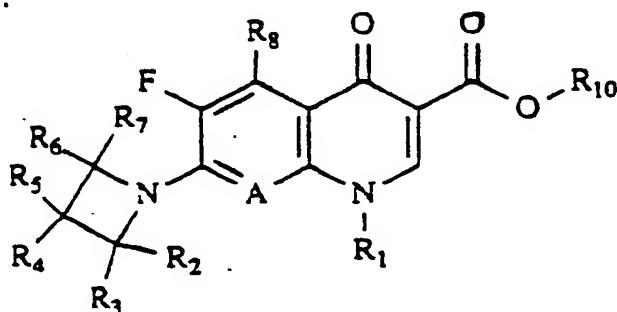
(71) Demandeur: **LABORATORIOS DEL DR.
ESTEVE, S.A.**
Av. Mare de Deu de Montserrat, 221
E-08026 Barcelona(ES)

(72) Inventeur: **Pares Corominas, Juan**
Padilla 349, 30 3a
E-08025 Barcelone(ES)
Inventeur: **Colombo Pinol, Augusto**
Av. Chile 36, 40 1a
E-08032 Barcelone(ES)
Inventeur: **Frigola Constansa, Jordi**
Av. Diagonal, 299 at.1a
E-08013 Barcelone(ES)

(74) Mandataire: **Ahner, Francis et al.**
CABINET REGIMBEAU, 26, avenue Kléber
F-75116 Paris(FR)

(54) **Dérivés d'acides pyridone carboxyliques azétidinyli substitués, leur préparation et leur application en tant que médicaments.**

(57) La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés azétidiniques des acides pyridonecarboxyliques azétidinyli substitués, du 1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique, du 1,8-naphtyridine-4-oxo-3-carboxylique et du 2,3-dihydro-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique représentés par la formule générale I :



I

EP 0 388 298 A2

La présente invention concerne également les sels thérapeutiquement acceptables de ces composés, leur procédé de préparation et leur application en tant que médicament.

Dérivés d'acides pyridone carboxyliques azétidinyl substitués, leur préparation et leur application en tant que médicaments

La présente invention se rapporte à des nouveaux dérivés azétidiniques des acides pyridonecarboxyliques 1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique, 1,8-naphtyridine-4-oxo-3-carboxylique et 2,3 dihydro-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique, les sels thérapeutiquement acceptables de ces composés, leur procédé de préparation, ainsi que leur application en tant que médicaments.

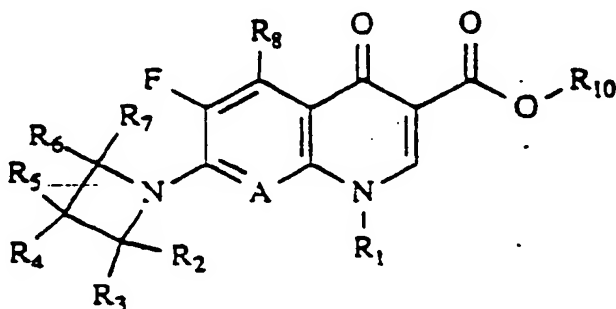
Les composés objets de la présente invention peuvent être utilisés dans l'industrie pharmaceutique comme intermédiaires et pour la préparation de médicaments.

Dans les brevets Eur. Pat. Appl. EP. 106489 ; Eur. Pat. Appl. EP 153163 ; Japan Kokkai JP 58/72589 (83/72589) ; Japan Kokkai JP 60/89840 (85/89840) et Japan Kokkai JP 60/126284 (85/126284) sont décrites quelques azétidines 3-monosubstituées attachées à la position 7 de quelques quinolones et naphtyridines.

Dans la demande de brevet Français FR 87.18289 et son addition 88.09816 sont décrites quelques azétidines mono ou disubstituées dans leur position 3 et qui sont attachées à la position 7 de quelques quinolones et pyrido-benzoxazines.

Nous avons maintenant découvert que les nouveaux dérivés azétidiniques des acides 1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique, 1,8-naphtyridine-4-oxo-3-carboxylique et 2,3-dihydro-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique, qui font l'objet de la présente invention, présentent une très bonne activité anti-microbienne.

Les composés objets de la présente invention répondent à la formule générale I.



dans laquelle A représente un atome d'azote ou bien un atome de carbone avec un atome d'hydrogène attaché (C-H), ou bien un atome de carbone avec un halogène attaché (C-X), dans ce cas X représente un atome de chlore, de fluor ou de brome ou bien un atome de carbone avec un radical hydroxy (C-OH).

R1 représente un radical alkyle ou cycloalkyle inférieur, un radical halogénoalkyle inférieur, un radical aryle ou un radical aryle substitué, notamment par un ou plusieurs atome(s) de fluor.

R2 et R7, égaux ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

R3, R5 et R6, égaux ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aminoalkyle, un radical alkylamino, un radical alkylaminoalkyle.

R4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxyle, un radical amino, un radical aminoalkyle, un radical alkylamino, un radical dialkylamino, un radical hétérocyclique azoté de préférence aromatique pouvant être un cycle de trois à six maillons, un radical alkylaminoalkyle, un radical alkylcarboxamido, et dans ce dernier cas, le radical alkyle pouvant être substitué par un ou plusieurs halogènes, un radical arylsulfonyloxy, un radical alkylsulfonyloxy, un radical carboxamido, pouvant être substitué ou non sur l'azote, ou un radical cyano.

R8 représente un atome d'hydrogène, un radical nitro, un radical amino ou amino substitué.

A et R1 peuvent former ensemble une liaison représentée par un groupe C-CH2-CH2-CHR9- ou C-O-CH2-CHR9-dans lesquels R9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, et dans ce dernier cas, on a un centre chiral avec une configuration "R" ou "S".

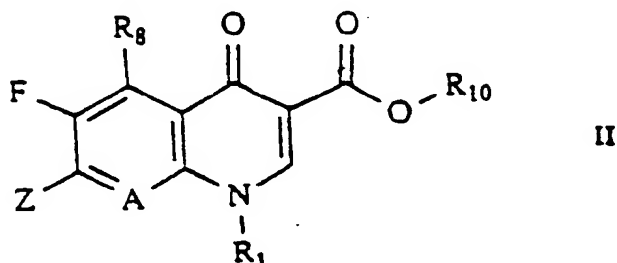
R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyl inférieur de C1 à C4.

Les substituants azétidiniques peuvent avoir, selon le nombre, la nature et la position relative des substituants, jusqu'à trois centre chiraux, chacun d'eux avec une configuration "R" ou "S", ainsi que leurs sels d'acides minéraux tels les chlorhydrates, ou d'acides organiques tels les toluènes sulfonates ou méthylsulfonates physiologiquement acceptables.

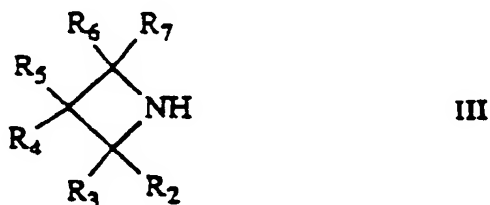
La stéréochimie des produits objet de la présente invention est déterminée par celle des produits de départ. Par sélection de la stéréoisométrie de chacun des produits de départ on peut obtenir tous les stéréoisomères possibles et dans le cas où le produit de réaction est un mélange stéréoisomérique, les composants peuvent être séparés et leur configuration établie par des procédés bien connus.

Les nouveaux dérivés de formule générale I peuvent être préparés, conformément à l'invention, selon la méthode suivante :

Par réaction d'un composé de formule générale



dans laquelle A, R₁, R₈ et R₁₀ ont les significations mentionnées précédemment et Z représente un atome d'halogène, de préférence un chlore ou un fluor, avec une azétidine, de formule générale III



dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ont les significations mentionnées précédemment.

Les composés hétérocycliques de formule générale II que l'on peut utiliser comme matières de départ pour préparer les composés de l'invention, sont des composés décrits, comme dans H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue et T. Irikura *J. Med. Chem.*, 1980, **23**, 1358. ou bien dans H. Egawa, T. Miyamoto, A. Minamida, Y. Nishimura, H. Okada, H. Uno, J. Matsumoto, *J. Med. Chem.* 1984, **27**, 1543.

D'autre part, les composés de formule générale III, qui constituent les autres matières de départ pour la préparation des composés de l'invention selon la formule générale I, sont connus ou bien sont synthétisés comme par exemple dans A.G. Anderson et R. Lok, *J. Org. Chem.* 1972, **37**, 3953 ou bien dans R.H. Higgins et N.H. Cromwell, *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, **8**, 1059 et aussi dans N.H. Cromwell et B. Phillips *Chem. Revs.*, 1979, **79**, 331.

Les azétidines de formule générale III peuvent avoir, selon le nombre, la nature et la position relative des substituants, jusqu'à trois centres chiraux, et on peut obtenir les différents stéréoisomères soit par synthèse asymétrique soit par différentes sortes de séparations, selon les procédés connus dans la chimie organique.

La réaction s'effectue en présence d'un solvant adéquat, par exemple le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, la pyridine, les trialkylamines comme la triéthylamine, le chlorure de méthylène, le chloroforme, ou bien des éthers comme le tétrahydrofurane ou le dioxanne, ou des mélanges de ces solvants.

Les températures les plus adéquates oscillent entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, et le temps réactionnel est compris entre 1 heure et 24 heures.

Dans les exemples suivants on indique la préparation de nouveaux dérivés selon l'invention. On décrira également quelques formes d'emploi.

Les exemples ci-après, donnés à simple titre d'illustration ne doivent cependant, en aucun façon, limiter l'étendue de l'invention.

Exemple 1. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléine-

carboxylique.

On chauffe à 110 °C dans un récipient clos et pendant 2 heures un mélange de 0,6 g (2,2 mmoles) de l'acide 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, 0,25 g (4,4 mmoles) d'azétidine et 1 ml de triéthylamine dans 8 ml de pyridine. On laisse refroidir, on filtre et on lave à l'eau, l'éthanol et l'éther. On obtient ainsi 0,275 g de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion 291-4 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,57(s, 1H); 7,78 (d, J = 13, 1H); 6,86(d, J = 8, 1H); 4,22(t, J = 7,4H); 3,73(m, 1H); 1,15 (m, 6H)
IR(KBr).-1725, 1631, 1479, 1464, 1348 cm⁻¹.

Exemple 2. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 1,35 g (4,8 mmoles) de l'acide 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, 1,45 g (6,2 mmoles) de chlorhydrate de 3-méthyl-3-trifluoroacétamidoazétidine et 1 ml de triéthylamine dans 15 ml de pyridine. On évapore sous vide, on dilue avec de l'eau glacée, on filtre et on lave à l'eau. On obtient ainsi 2,2 g de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-trifluoroacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion 291-4 °C, qui est ensuite hydrolysé en le chauffant dans un mélange de 4 ml de soude 10 % et 20 ml d'eau avec 1 ml d'éthanol, pendant 1 heure. On filtre à chaud, on acidifie avec de l'acide acétique, on filtre et on lave à l'eau. On obtient ainsi 1,57 g de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion > 300 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,1(m,4H); 1,65(s, 3H); 2,7 (s, 3H); 4,0(m, 1H); 4,5(AB, J = 7, 4H); 7,75-(d, J = ,1H); 8,6(s, 1H); 9,4(élargie, 2H)
IR(KBr).-2918, 1731, 1622, 1470 cm⁻¹.

Exemple 3. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 2, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-(trifluoro acétamido-N-méthyl)1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 210-5 °C, qui est ensuite hydrolysé pour obtenir l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion > 300 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,15(m,4H); 1,7(s, 3H); 2,75 (s, 3H); 3,75(m, 1H); 4,2(AB, J = 7, 4H); 7,0-(d, J = 7,6 1H); 7,85(d, J = 12,9, 1H); 8,6 (s, 1H); 9,4 (élargie, 2H)
IR(KBr).-2915, 1731, 1629, 1516 cm⁻¹.

Exemple 4. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-diméthylamino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 1,32 g (5 mmoles) de l'acide 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, 1,31 g (7 mmoles) de l'hydrochlorure de 3-méthyl-3-diméthylaminoazétidine et 3 ml de triéthylamine dans 10 ml de pyridine. On évapore, on laisse refroidir, on additionne de l'eau glacée, on filtre et on lave à l'eau, l'éthanol et l'éther, et on obtient ainsi 1,8 g de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-diméthylamino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion 298-301 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,16 (m,4H); 1,67 (s, 3H); 2,78 (s, 6H); 3,67(m, 1H); 4,29(AB, J = 20, J = 9,3, 4H); 7,0(d, J = 7,5 1H); 7,85(d, J = 12,9, 1H); 8,6(s, 1H);
IR(KBr).-1712, 1629, 1521, 1476 cm⁻¹.

Exemple 5. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-2-méthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure semblable à celle de l'exemple 4 on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-2-méthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 215-8 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,59(s, 1H); 7,69(d, J = 13, 1H); 4,55(m, 2H); 4,01(m, 3H); 1,45(d, J = 6, 3H); 1,16 (d, J = 6, 4 H). IR(KBr).-1719, 1628, 1526, 1453, 1412 cm⁻¹.

10

Exemple 6. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 239-42 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,58(s, 1H); 7,79(d, J = 13, 1H); 7,01(d, J = 8, 1H); 4,45(m, 1H); 4,15(m, 2H); 3,75 (m, 2H); 1,46(d, J = 6, 3H); 1,24(m, 4H)
IR(KBr).-1708, 1630, 1503, 1474, 1460, 1337 cm⁻¹.

20

Exemple 7. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-(1-pyrrolyl)-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-(1-pyrrolyl)-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 249-52 °C.

Données spectroscopiques:

¹H RMN, δ, J = Hz, [Cl₃CD]; 1,20 (m, 4H); 1,96 (s, 3H); 3,9(m, 1H); 4,4-5,0(complexe, 4H); 6,25(t, J = 2, 1H); 6,88(t, J = 2, 1H); 7,77(dd, J = 13, J = 2, 1H); 8.66 (s, 1H);
IR(KBr).-1727, 1628, 1527, 1446, 1412 cm⁻¹.

30

Exemple 8. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-éthylaminométhyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-éthylaminométhyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 200-3 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,52(s, 1H); 7,69(d, J = 13, 1H); 6,81(d, J = 8, 1H); 4,26(m, 2H); 3,95(m, 2H); 3,68 (m, 1H); 2,84(s, 2H); 2,56(q, J = 7, 2H); 1,26(m, 4H); 1,04(t, J = 7, 3H)
IR(KBr).-1710, 1625, 1477, 1323 cm⁻¹.

45

Exemple 9. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

50

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion 234-7 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,61(s, 1H); 8,32(élargie, 2H); 7,70(dd, J = 13, J = 1,5, 1H); 4,76(m, 2H); 4,09(m, 2H); 3,72 (m, 1H); 1,53(d, J = 6, 3H); 1,16(d, J = 6, 4H)
IR(KBr).-1719, 1630, 1578, 1466, 1402, 1319 cm⁻¹.

55

Exempl 10. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 241-4 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,61(s, 1H); 8,37(élargie, 2H); 7,86(d, J = 13, 1H); 7,04(d, J = 8, 1H); 4,53(m, 2H); 3,92 (m, 3H); 1,54(d, J = 6, 3H); 1,19(d, J = 8, 4H)

IR(KBr).-1719, 1629, 1479, 1325 cm⁻¹.

Exemple 11. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-aminométhyl-1-azétidiny)l)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-trifluoroacétamidométhyl-1-azétidiny)l)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 205-11 °C et qui est ensuite hydrolysé pour obtenir l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-aminométhyl-1-azétidiny)l)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, de point de fusion 234-9 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,55(s, 1H); 8,4 (élargie, 2H); 7,75(d, J = 13, 1H); 6,85(d, J = 7,6 1H); 4,25(m, 2H); 4,0 (m, 2H); 3,45(m, 1H); 3,15(élargie, 3H); 1,11 (m, 4H)

IR(KBr).-3368, 1725, 1630, 1479, 1471 cm⁻¹.

Exemple 12. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)l)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)l)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 303-8 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,52(s, 1H); 7,68(d, J = 13, 1H); 6,80(d, J = 7,6 1H); 4,02(m, 4H); 3,60(m, 1H); 1,45 (s, 3H); 1,15(m, 4H)

IR(KBr).-1725, 1630, 1514, 1473 1460 cm⁻¹.

Exemple 13. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-éthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)l)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-éthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)l)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 284-7 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,55(s, 1H); 7,73(d, J = 13, 1H); 6,84(d, J = 7,6 1H); 4,01(m, 4H); 3,64(m, 1H); 1,74 (q, J = 7, 2H); 1,17(m, 4H); 0,9 (t, J = 7, 3H)

IR(KBr).-1725, 1628, 1513, 1465 cm⁻¹.

Exemple 14. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-éthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)l)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-éthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)l)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 257-9 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,52(s, 1H); 7,58(d, J = 13, 1H); 4,20(élargie, 4H); 3,90(m, 1H); 1,71(q, J = 7, 2H); 1,07 (m, 4H); 0,88(t, J = 7, 3H)

IR(KBr).-1715, 1626, 1460, 1453, 1412 cm^{-1} .

Exemple 15. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 0,5 g (1,8 mmoles) de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-chloro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique, 0,34 g (2,1 mmoles) d'hydrochlorure de 3-méthyl-3-aminoazétidine et 0,5 ml de triéthylamine dans 10 ml de pyridine. On laisse refroidir, on filtre et on lave à l'eau. On obtient ainsi 0,52 g de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion $285-7^{\circ}\text{C}$.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,59(s, 1H); 8,4 (élargie, 2H); 8,0 (d, J = 13, 1H); 4,4(AB, J = 7, 4H); 3,65(m, 1H); 1,65 (s, 3H); 1,1(m, 4H)
IR(KBr).- 2943, 1629, 1447 cm^{-1} .

Exemple 16. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 15, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion $211-8^{\circ}\text{C}$.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA] ; 8,6 (s, 1H) ; 8,4 (élargie, 2H) ; 7,95 (d, J = 13, 1H) ; 4,7 (m, 2H) ; 4,25 (m, 1H) ; 3,6 (m, 2H) ; 1,55 (d, J = 6, 3H) ; 1,1 (m, 4H).
IR (KBr).-2943, 1629, 1447 cm^{-1} .

Exemple 17. - Préparation de l'acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]-benzoxazine-10-(3-amino-1-azétidiny)-6-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-amino-1-azétidiny)-6-carboxylique de point de fusion $236-40^{\circ}\text{C}$.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,41(d, J = 7, 3H); 3,9-5,1 (complexe, 8H); 7,52(d, J = 13, 1H); 8,35(élargie, 2H); 8,88 (s, 1H)
IR(KBr).-3350, 1712, 1622, 1536, 1474 cm^{-1} .
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78,8(c = 4,1, \text{NaOH } 0,5\text{N})$

Exemple 18. - Préparation de l'acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]-benzoxazine-10-(3-diméthylamino-1-azétidiny)-6-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-1-azétidiny)-6-carboxylique de point de fusion $> 300^{\circ}\text{C}$.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,41(d, J = 7, 3H); 2,8(s, 6H); 4,0-5,0(complexe, 8H); 7,52(d, J = 13, 1H); 8,87(s, 1H)
IR(KBr).-2400, 1712, 1619, 1525, 1442, 1340 cm^{-1} .
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -79,6(c = 4,06, \text{NaOH } 0,5\text{N})$

Exemple 19. - Préparation de l'acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]-benzoxazine-10-(3-diméthylamino-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique de point de fusion 298-9 °C.

Données spectroscopiques :

- 5 ¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,43(d, J = 6,3, 3H); 1,62(s, 3H); 2,73(s, 6H); 4,0-5,0(complexe, 7H); 7,50-
(d, J = 13, 1H); 8,76(s, 1H)
IR(KBr)-2400, 1712, 1617, 1440, 1420, 1325 cm⁻¹.
[α]_D²⁰ = -74,6(c = 4,02, NaOH 0,5N)

10

Exemple 20. - Préparation de l'acide (3R)-(+)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-amino-1-azétidiny)-6-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (3R)-(+)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-amino-1-azétidiny)-6-carboxylique de point de fusion 236-40 °C.

Données spectroscopiques :

- 15 ¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,40(d, J = 7, 3H); 3,9-5,1 (complexe, 8H); 7,51(d, J = 13, 1H); 8,35(élargie, 2H); 8,87(s, 1H).
20 IR(KBr)-3350, 1712, 1622, 1536, 1474 cm⁻¹.
[α]_D²⁰ = +80,1 (c = 4,12, NaOH 0,5N)

Exemple 21. - Préparation de l'acide (3R)-(+)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-1-azétidiny)-6-carboxylique.

25

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (3R)-(+)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-1-azétidiny)-6-carboxylique de point de fusion > 300 °C.

30 Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,40(d, J = 7, 3H); 2,8(s, 6H); 4,0-5,0(complexe, 8H); 7,51(d, J = 13, 1H); 8,88(s, 1H)
IR(KBr)-2400, 1712, 1619, 1525, 1442, 1340 cm⁻¹.
[α]_D²⁰ = +82,3(c = 4,16, NaOH 0,5N)

35

Exemple 22. - Préparation de l'acide (3R)-(+)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique.

40

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (3R)-(+)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique de point de fusion 298-9 °C.

Données spectroscopiques :

- 45 ¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,43(d, J = 6,3, 3H); 1,62(s, 3H); 2,72(s, 6H); 4,0-5,0(complexe, 7H); 7,51-
(d, J = 13, 1H); 8,76(s, 1H)
IR(KBr)-2400, 1712, 1617, 1440, 1420, 1325 cm⁻¹.
[α]_D²⁰ = +72,8(c = 4,02, NaOH 0,5N)

50

Exemple 23. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-diméthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 15, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-diméthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 249-51 °C.

55

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,13(m, 4H); 2,86(s, 6H); 3,66(m, 1H); 4,35(m, 1H); 4,45(m, 4H); 8,04(d, J = 11,4, 1H); 8,59(s, 1H).

IR(KBr).-1716, 1634, 1511, 1451 cm^{-1} .

Exemple 24. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-trifluorométhylacétamido-N'-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 206-12° C qui est ensuite hydrolysé pour obtenir l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 250-3° C.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,11(m, 4H); 2,64(s, 3H); 3,65(m, 1H); 4,15(m, 1H); 4,44(m, 4H); 7,97(d, J = 11,4, 1H); 8,56(s, 1H) ; 9,24(élargie, 1H).

IR(KBr).-2932, 1631, 1614, 1457, 1276 cm^{-1} .

Exemple 25. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-trans-2,3-diméthyl-(R)-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-trans-2,3-diméthyl -3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 246,51° C.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,59(s, 1H); 7,58(dd, J = 13, J = 1,5, 1H); 4,54(m, 1H); 4,27(m, 1H); 4,02(m, 2H); 1,35(m, 6H); 1,16(d, J = 6, 4H).

IR(KBr).-3470, 1705, 1626, 1529, 1475, 1458, 1414 cm^{-1} .

Exemple 26. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2,3-diméthyl-(R)-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7(trans-2,3-diméthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, de point de fusion 284-90° C.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,57(s, 1H); 7,77(d, J = 13, 1H); 7,05(d, J = 7, 1H); 4,16(m, 2H); 3,81(m, 2H); 1,32(m, 10H).

IR(KBr).-3450, 1706, 1630, 1503, 1475 cm^{-1} .

Exemple 27. - Préparation de l'acide 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, de point de fusion 271-5° C.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,43(s, 1H); 6,98(s, 2H); 4,58(m, 3H); 4,05 (m, 3H) ; 1,07 (m, 4H).

IR(KBr).-3340, 1690, 1540, 1423 cm^{-1} .

Exemple 28. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-diméthylamino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-diméthylamino-2-méthyl-1-azé tidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, d point de fusion 149-151° C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,61(s, 1H); 7,75(dd, J = 13, J = 1,5, 1H); 4,98(m, 1H); 4,67(m, 1H); 4,34(m, 1H); 3,92(m, 2H); 2,83 (s, 6H), 154 (d, J = 6,3H); 1,16 (d, J = 6, 4H).
IR(KBr).-1729, 1627, 1523, 1459, 1328 cm⁻¹.

5

Exemple 29. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-diméthylamino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

10 Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-diméthylamino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, de point de fusion 181-5 ° C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 8,64(s, 1H); 7,9 (d, 1H, J = 12 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 7Hz); 4,67(m, 2H); 4,23-
15 (m, 1H); 3,83 (m, 2H); 2,85(s, 6H); 1,57 (d, 3H, J = 5Hz); 1,18 (m, 4H).
IR(KBr).-2890, 1727, 1630, 1510, 1468 cm⁻¹

20 Exemple 30. - Préparation de l'acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyridol[1m2m3-de] [1,4]-benzoxazine-10-(3-éthylaminométhyl-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide (3s)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido [1,2,3-de] [1,4]-benzoxazine-10-(3-méthyl-3-trifluorométhylacétamidométhyl-N-éthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique de point de fusion 234-238 ° C.

25 Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,19(t, J = 7Hz, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,45 (d, J = 7Hz, 3H); 3,44 (m, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,90-4,60 (m, 6H), 4,75 (m, 1H); 7,45 (d, J = 14Hz, 1H); 8,76(s, 1H).
IR(KBr).-1718, 1690, 1622, 1466, 1449, 1137 cm⁻¹.

30 Le produit antérieur est hydrolysé avec de la soude 10 % pour obtenir l'acide (3S)-(-)-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido [1,2,3-de] [1,4]-benzoxazine-10-(3-éthylaminométhyl-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique, de point de fusion 242-5 ° C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,22(t, J = 7Hz, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,42 (d, J = 8Hz, 3H); 2,8-3,4 (m, 4H); 3,9-4,6 (m, 6H); 4,84 (m, 1H), 7,48 (d, J = 14Hz, 1H); 8,34(e, 1H); 8,86 (s, 1H).
35 IR(KBr).-2980, 1686, 1621, 1534, 1474, 1459 cm⁻¹.
[α]_D²³ = -56,1(c = 4,8, NaOH 0,5N).

40 Exemple 31. - Préparation de l'acide (3R)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyridol[1,2,3-de] [1,4]-benzoxazine-10-(3-éthylaminométhyl-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide (3R)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyridol[1,2,3-de] [1,4]-benzoxazine-10-(3-méthyl-3-trifluorométhylacétamidométhyl-N-éthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique, de point de fusion 233-236 ° C.

45 Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,19(t, J = 7Hz, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,45 (d, J = 7Hz, 3H); 3,44 (m, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,90-4,60 (m, 6H), 4,75 (m, 1H); 7,45 (d, J = 14Hz, 1H); 8,76(s, 1H).
IR(KBr).-1718, 1690, 1622, 1466, 1449, 1137 cm⁻¹.

50 Le produit antérieur est hydrolysé avec de la soude 10 % pour obtenir l'acide (3R)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyridol[1,2,3-de] [1,4]-benzoxazine-10-(3-éthylaminométhyl-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique, de point de fusion 242-5 ° C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFAA]; 1,22(t, J = 7Hz, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,42 (d, J = 8Hz, 3H); 2,8-3,4 (m, 4H); 3,9-4,6 (m, 6H); 4,84 (m, 1H), 7,48 (d, J = 14Hz, 1H); 8,34(e, 1H); 8,86 (s, 1H).
55 IR(KBr).-2980, 1686, 1621, 1534, 1474, 1459 cm⁻¹.
[α]_D²³ = +55,4(c = 4,5, NaOH 0,5N)

Exemple 32. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-aminométhyl-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 222-7 °C.

Données spectroscopiques :

5 ¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,58(s,1H); 8,25 (e,2H); 7,81 (d,1H,J = 13,7); 6,95 (d, 1H, J = 7,6Hz); 4,35-(m,1H); 3,78 (m,1H); 3,17 (m,2H);, 253 (m,3H); 1,50(d,3H,J = 5,7); 1,21 (m,4H).
IR(KBr).-3420, 1675, 1629, 1509, 1476 cm⁻¹.

10 Exemple 33. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-aminométhyl-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-aminométhyl-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion 196-203 °C.

Données spectroscopiques :

15 ¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,58(s,1H); 7,86(élargie,2H); 7,69 (d,1H,J = 13Hz); 4,58 (m,1H); 4,04 (m,1H); 3,20(m,2H); 2,53 (m,3H); 1,49(d,3H,J = 5,0Hz); 1,18 (m,4H).
IR(KBr).-3400, 1608, 1578, 1475, 1295 cm⁻¹.

20

Exemple 34. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-méthylamino-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

25 Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 2, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-méthylamino-2-méthylazétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion 208-12 °C

Données spectroscopiques :

30 ¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 9,4 (e,2H); 8,65 (s,1H); 7,85 (d,1H,J = 12Hz); 7,1 (d,1H,J = 7,6Hz); 4,65 (m,2H); 4,2 (m,1H); 3,85 (m,2H); 2,7 (S,3H); 1,5 (d,3H,J = 5Hz); 1,2 (m,4H).
IR(KBr).-2930, 1626, 1500, 1323, 1286 cm⁻¹.

35 Exemple 35. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-méthylamino-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 2, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-méthylamino-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 241-6 °C.

40 Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 9,23 (e,2H); 8,65 (s,1H); 7,77 (d, ¹H,J = 13Hz); 4,87 (m,2H); 3,77 (m,1H); 2,66 (s,3H); 1,58 (d,3H); 1,58 (d,3H,J = 5Hz); 1,19 (d,4H,J = 5,6Hz).
IR(KBr).-2930, 1625, 1461, 1322 cm⁻¹.

45

Exemple 36. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-éthylaminométhyl-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

50 Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-éthylaminométhyl-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 219-25 °C.

Données spectroscopiques :

55 ¹H-RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,49 (s,1H,J = 14Hz); 6,94 (d,1H,J = 6,8Hz); 4,35 (m,2H); 3,55-4,1 (m, 3H); 3,25 (m,2H); 2,95 (d,2H,J = 4,8); 1,48 (d,3H,J = 5Hz); 1,2 (m,7H).
IR(KBr).- 1686, 1631, 1520, 1470, 1202 cm⁻¹.

Exemple 37. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-éthyl aminométhyl-2-méthyl-1-

azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-éthylaminométhyl-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 209-12 ° C.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 9,55 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); (d, ¹H, J = 13 Hz); 4,49 (m, 2H); 3,95 (m, 3H); 3,43 (m, 2H); 2,72 (d, 2H, J = 4,8 Hz); 1,47 (d, 3H, J = 5,3 Hz); 1,08 (m, 7H).
IR(KBr).- 1624, 1577, 1468, 1323, 1290 cm⁻¹.

Exemple 38. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-hydroxy-2-éthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-hydroxy-3-éthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 259-61 ° C.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 0,7-1,4 (m, 7H); 1,5-2,2 (m, 2H); 3,8-4,4 (m, 5H); 7,65 (d, J = 13,0 Hz, 1H); 8,58 (s, 1H).
IR(KBr).- 3406, 1714, 1706, 1628, 1528, 1411 cm⁻¹.

Exemple 39. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-6-(trans-3-hydroxy-2-éthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-hydroxy-2-éthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 250-5 ° C.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,20 (m, 4H); 1,60-2,00 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,49 (m, 1H); 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 13,0 Hz, 1H); 8,55 (s, 1H).
IR(KBr).- 3387, 1706, 1631, 1513, 1473, 1390 cm⁻¹.

Exemple 40. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-trifluoroacétamido-N-méthyl)-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 2,6 g (9,2 mM) de l'acide 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, 2,57 (11 mM) de chlorhydrate de 3-(trifluoroacétamido-N-méthyl)-2-méthyl-azétidine et 3 g (30 mM) de triéthylamine dans 30 ml de pyridine. On évapore sous vide, on dilue avec de l'eau glacée, on filtre et on lave à l'eau. On obtient 2,5 g. On recristallise l'acétonitrile. On obtient 2,5 g de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-(trifluoroacétamido-N-méthyl)-2-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 246-9 ° C.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz, [DMSO]; 14,1 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 7,75 (d, 1H, J = 13 Hz); 4,5 (m, 5H); 3,2 (s, 3H).
IR(KBr).- 1730, 1704, 1627, 1466 cm⁻¹.

Exemple 41. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-[3-(1-pyrrolidiny)-1-azétidinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-[3-(1-pyrrolidiny)-1-azétidinyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 224-7 ° C.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFAA]; 10,83 (e, 1H); 7,78 (d, J = 13,1 Hz); 4,62 (m, 4 H); 4,35 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,67 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,01 (m, 4H); 1,21 (m, 4H).

IR(KBr).- 1721, 1627, 1550, 1529 1474, 1451 cm^{-1} .

Exemple 42. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(cis-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro -7-(cis-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 215-8° C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,57 (s, 1H); 8,39 (e, 2H); 7,69 (d, J = 13,1H); 5,01 (m, 1H); 4,39 (m, 3H); 3,99 (m, 1H); 1,48 (d, J = 6,3H); 1,12 (d, J = 6,4H).

IR(KBr).- 3385, 1725, 1626, 1523, 1412, 1337, 803 cm^{-1} .

Exemple 43. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(cis-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro -7-(cis-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 222-5° C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,52 (s, 1H); 8,46 (e, 2H); 7,75 (d, J = 13,1H); 6,98 (d, J = 8,1H); 4,77 (m, 1H); 4,24 (m, 3H); 3,64 (m, 1H); 1,49 (d, J = 6,3H); 1,18 (d, J = 8,4H).

IR(KBr).- 3387, 1725, 1631, 1490, 1464, 1341 cm^{-1} .

Exemple 44. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(r-3-amino-3-trans-2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(r-3-amino-3-trans-2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 265-268° C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,63 (s, 1H); 7,77 (d, J = 13,1H); 4,83 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,44 (d, J = 6,3H); 1,17 (d, J = 6,4H).

IR(KBr).- 3380, 1719, 1628, 1460 cm^{-1} .

Exemple 45. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(r-3-amino-3-trans-2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(r-3-amino-3-trans-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 269-272° C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,61 (s, 1H); 8,42 (e, 2H); 7,86 (d, J = 13,1H); 7,09 (d, J = 8,1H); 4,54 (m, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,77 (m, 1H); 1,50 (s, 3H); 1,43 (d, J = 6,3H); 1,18 (d, J = 6,4H).

IR(KBr).- 3375, 1629, 1500, 1478, 1326 cm^{-1} .

Exemple 46. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(cis-3-hydroxy-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro -7-(cis-3-hydroxy-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 235-8° C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,57 (s, 1H); 8,39 (e, 2H); 7,69 (d, J = 13, 1H); 5,01 (m, 1H); 4,39 (m, 2H); 3,99 (m, 1H); 1,47 (d, J = 7, 3H); 1,11 (d, J = 6, 4H).
IR(KBr).- 3371, 1708, 1624, 1525, 1476, 1325, 803 cm^{-1} .

5

Exemple 47. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(cis-3-hydroxy-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(cis-3-hydroxy-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 236-240 °C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,52 (s, 1H); 8,45 (e, 2H); 7,74 (d, J = 13, 1H); 6,98 (d, J = 8, 1H); 4,77 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 1,49 (d, J = 6, 3H); 1,15 (d, J = 6, 4H).
IR(KBr).- 3446, 1708, 1632, 1514, 1473, 1339 cm^{-1} .

20

Exemple 48.- Préparation de 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylate d'éthyle.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'ester éthylique de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 175-81 °C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , [CDCl₃]; 8,46 (s, 1H); 7,78 (dd, 1H, J = 13Hz); 4,36 (q, 2H, J = 7Hz); 4,3 (d, 2H, J = 8Hz); 3,92 (m, 1H); 1,80 (e, 2H); 1,53 (s, 3H); 1,39 (+, 3H, J = 7Hz); 1,15 (m, 4H).
IR (KBr).- 1727, 1619, 1480, 1318, 800 cm^{-1} .

Exemple 49. - Préparation de l'acide 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 4, on obtient l'acide 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 206-210 °C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , [DMSO-TFA]; 1,05 (m, 4H); 1,40 (d, J = 5Hz, 3H); 3,46 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,0 (m, 1H); 4,59 (m, 2H); 8,25 (e, 2H); 8,33 (s, 1H).
IR(KBr).- 3419, 1710, 1632, 1518, 1432, 1304 cm^{-1} .

40

Exemple 50. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-éthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-éthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion 222-7 °C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , J = Hz; [d₆-DMSO-TFAA]; 9,29 (e, 2H); 8,58 (1, 1H); 7,71 (d, J = 13); 4,61 (m, 4H); 4,06 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 1,19 (m, 7H).
IR(KBr).- 1620, 1585, 1472, 1403, 1328 cm^{-1} .

Exemple 51. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-éthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 2, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-éthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion 220-4 °C

cm⁻¹.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz; [d6. DMSO-TFAA]; 9,30 (e,2H); 8,60 (1,1H); 7,85 (d,J = 13,1H); 6,99 (d,J = 7,6,1H); 4,34 (m,5); 3,75 (m,1H); 3,02 (m,2H); 1,23 (m,7H).

5 IR(KBr).- 1689, 1630, 1516, 1475, 1185 cm⁻¹.

Exemple 52. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(cis-3-amino-2-éthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

10

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro -7-(cis-3-amino-2-éthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 230-234 °C (dec.).

Données spectroscopiques :

15 ¹H-RMN, δ, J = Hz[DMSO-TFA]; 0,94 (t,J = 6,5Hz,3H); 1,17 (m,4H); 1,92 (m,2H); 4,09 (m,1H); 4,35 (m,3H); 4,82 (m,1H); 7,74 (d,J = 13,3Hz,1H); 8,49 (m,2H); 8,60 (s,1H).

IR(KBr).- 3393, 3318, 1726, 1628, 1544, 1498, 1491, 806 cm⁻¹.

20 Exemple 53. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(cis-3-amino-2-éthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro -7-(cis-3-amino-2-éthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 236-237 °C.

25

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz[DMSO-TFA]; 0,90-1,50 (m,7H); 1,98 (m,2H); 3,77 (m,1H); 4,30 (m,3H); 4,59 (m,1H); 7,13 (d,J = 8,0Hz,1H); 7,81 (d,J = 13,0Hz,1H); 8,57 (s,1H); 9,03 (e,2H).

IR(KBr).- 3388, 3318, 1725, 1631, 1509, 1774, 818 cm⁻¹.

30

Exemple 54. - Préparation de l'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4 dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

35 Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-éthyl-6,8-difluoro-7-(trans-2-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 215-217 °C.

Données spectroscopiques :

40 ¹H-RMN, δ, J = Hz[DMSO-TFA]; 1,5 (m,6H); 3,7 (m,1H); 4,2 (m,1H); 4,65 (m,4H); 7,8 (d,J = 13Hz,1H); 8,5 (é,2H); 8,86 (s,1H).

IR(KBr).- 3105, 1625, 1467 cm⁻¹.

45 Exemple 55. - Préparation de l'acide 1-éthyl-6- fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-éthyl-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 232-235 °C.

50 Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz [DMSO] : 1,38 (m,6H) ; 3,5 (m,4H); 4,0 (m,1H); 4,5 (m,3H) ; 6,56 (d,J = 7H,1H) ; 7,8 (d,J = 13Hz,1H); 8,83 (s,1H).

IR(KBr).- 3310, 1723, 1630, 1450 cm⁻¹.

55

Exemple 56. - Préparation de l'acide 1-(2,4-difluorophényl)-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-(2,4-difluorophényl)-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 200-204 ° C.

Données spectroscopiques :

- 5 ¹H-RMN, δ , J = Hz[DMSO-TFA]; 1,4 (d, J = 6Hz, 3H); 3,65 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 4,6 (m, 2H); 7,81 (m, 4H); 8,34 (é, 2H); 8,61 (s, 1H).
IR(KBr).- 1619, 1509, 1474 cm⁻¹.

- 10 Exemple 57. - Préparation de l'acide 1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 203-205 ° C.

Données spectroscopiques :

- 15 ¹H-RMN, δ , J = Hz[DMSO-TFA]; 1,32 (d, J = 6Hz, 3H); 3,78 (m, 2H); 4,3 (m, 2H); 5,78 (d, J = 7Hz, 1H); 8,0 (m, 4H); 8,3 (é, 2H); 8,7 (s, 1H).
IR(KBr).- 2950, 1628, 1509 cm⁻¹.

20

Exemple 58. - Préparation de l'acide 1-(4-fluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

- 25 Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-(4-fluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 235-239 ° C.

Données spectroscopiques :

- 30 ¹H-RMN, δ , J = Hz[DMSO-TFA]; 8,64 (s, 1H); 8,25 (é, 2H); 8,1 (d, J = 13Hz, 1H); 7,75 (m, 4H); 5,84 (d, J = 8Hz, 1H); 4,25 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 1,31 (d, J = 6Hz, 3H).
IR(KBr).- 3388, 1724, 1630, 1504 cm⁻¹.

- 35 Exemple 59. - Préparation de l'acide 1-(2-fluoroéthyl)-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-(2-fluoroéthyl)-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 222-224 ° C.

- 40 Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ , J = Hz[DMSO-TFA]; 1,53 (d, J = 6Hz, 3H); 3,7 (m, 1H); 4,27 (m, 2H); 4,7 (m, 3H); 5,0 (m, 2H); 7,9 (d, J = 12Hz, 1H); 8,44 (é, 2H); 8,8 (s, 1H).
IR(KBr).- 2985, 1632, 1476 cm⁻¹.

45

Exemple 60. - Préparation de l'acide 1-(2-fluoroéthyl)-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

- 50 Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-(2-fluoroéthyl)-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 205-220 ° C.

Données spectroscopiques :

- 55 ¹H-RMN, δ , J = Hz[DMSO-TFA]; 1,52 (d, J = 6Hz, 3H); 3,92 (m, 2H); 4,6 (m, 4H); 5,0 (m, 2H); 6,75 (d, J = 7Hz, 1H); 7,9 (d, J = 13Hz, 1H); 8,4 (é, 2H); 8,83 (s, 1H).
IR(KBr).- 3100, 1631, 1490, 1341 cm⁻¹.

Exemple 61. - Préparation de l'acide 1-(4-fluorophényl)-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-

1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-(4-fluorophényl)-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 223-229 °C.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz [DMSO-TFA]; 8,45 (s, 1H); 8,3 (é, 2H); 7,8 (m, 5H); 4,55 (m, 2 H); 4,02 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 1,4 (d, J = 6Hz, 3H).

IR(KBr).- 3420, 1623, 1578, 1472 cm⁻¹.

10

Exemple 62. Préparation de l'acide (-)-(3S)-10-[3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 4, on obtient l'acide (-)-(3S)-10-[3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique de point de fusion 217-219 °C.

[α]_D²⁰ = -106,8 (c = 0,31, NaOH 0,5N)

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz [DMSO-TFA]; 1,50 (m, 6H); 3,7 (m, 1H); 4,00-5,10 (m, 6H); 7,58 (d, J = 14,0Hz, 1H); 8,35 (é, 3H); 8,92 (s, 1H).

IR(KBr).- 3425, 2975, 1623, 1472, 1333 cm⁻¹.

20

Exemple 63. Préparation de l'acide (+)-(3R)-10-[3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (+)-(3R)-10-[3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique de point de fusion 215-217 °C.

[α]_D²⁰ = +104,7 (c = 0,25, NaOH 0,5N)

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz [DMSO-TFA]; 1,50 (m, 6H); 3,7 (m, 1H); 4,00-5,10 (m, 6H); 7,58 (d, J = 14,0Hz, 1H); 8,35 (é, 3H); 8,92 (s, 1H).

IR(KBr).- 3425, 2975, 1623, 1472, 1333 cm⁻¹.

35

Exemple 64.- Préparation de l'acide (+)-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

40

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (+)-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 229-231 °C.

[α]_D²⁰ = +9,4 (c = 0,26, NaOH 0,5N)

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz [DMSO-TFA]; 8,61 (s, 1H); 8,32 (é, 2H); 7,70 (dd, J = 13, J = 1,5, 1H); 4,76 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 1,53 (d, J = 6,3H); 1,16 (d, J = 6,4H).

IR(KBr).- 1719, 1630, 1578, 1466, 1402, 1319 cm⁻¹.

50

Exemple 65.- Préparation de l'acide (-)-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (-)-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 231-233 °C.

[α]_D²⁰ = -10,6 (c = 0,27, NaOH 0,5N)

Données spectroscopiques :

55

$^1\text{H-RNM}$, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO-TFA]; 8,61 (s, 1H); 8,32 (é, 2H); 7,70 (dd, $J = 13, J = 1,5, 1\text{H}$); 4,76 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 1,53 (d, $J = 6,3\text{H}$); 1,16 (d, $J = 6,4\text{H}$).
 IR(KBr).- 1719, 1630, 1578, 1466, 1402, 1319 cm^{-1} .

5

Exemple 66.- Préparation de l'acide (-)-1-cyclo-propyl-6-fluoro-7-(3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (-)-1-cyclo-propyl-6-fluoro-7-(3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 236-239 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -7,0$ ($c = 0,378$, NaOH 0,5N)

Données spectroscopiques :

$^1\text{H-RMN}$, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO-TFA]; 8,64 (s, 1H); 8,35 (é, 2H); 8 (d, $J = 13\text{Hz}, 1\text{H}$); 4,7 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 3,65 (m, 2H); 1,62 (d, $J = 6\text{Hz}, 3\text{H}$); 1,1 (m, 4H).
 IR(KBr).- 2943, 1629, 1447 cm^{-1} .

Exemple 67.- Préparation de l'acide (+)-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (+)-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 236-239 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +7,6$ ($c = 0,42$, NaOH 0,5N)

Données spectroscopiques :

$^1\text{H-RMN}$, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO-TFA]; 8,64 (s, 1H); 8,35 (é, 2H); 8 (d, $J = 13\text{Hz}, 1\text{H}$); 4,7 (m, 2H); 4,25 (m, 1H); 3,65 (m, 2H); 1,62 (d, $J = 6\text{Hz}, 3\text{H}$); 1,1 (m, 4H).
 IR(KBr). = 2943, 1629, 1447 cm^{-1} .

30

Exemple 68.- Préparation de l'acide (+)-1-cyclo-propyl-6-fluoro-7-(3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (+)-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 242-244 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +13,7$ ($c = 0,38$, NaOH 0,5N)

Données spectroscopiques :

$^1\text{H-RNM}$, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO-TFA]; 8,61 (s, 1H); 8,37 (é, 2H); 7,86 (d, $J = 13,1\text{H}$); 7,04 (d, $J = 8,1\text{H}$); 4,53 (m, 2H); 3,92 (m, 3H); 1,54 (d, $J = 6,3\text{H}$); 1,19 (d, $J = 8,4\text{H}$).
 IR(KBr).- 1719, 1629, 1479, 1325 cm^{-1} .

Exemple 69.- Préparation de l'acide (-)-1-cyclo-propyl-6-fluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (-)-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 242-244 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -13,3$ ($c = 0,31$, NaOH 0,5N)

Données spectroscopiques :

$^1\text{H-RMN}$, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO-TFA]; 8,61 (s, 1H); 8,37 (é, 2H); 7,86 (d, $J = 13,1\text{H}$); 7,04 (d, $J = 8,1\text{H}$); 4,53 (m, 2H); 3,92 (m, 3H); 1,54 (d, $J = 6,3\text{H}$); 1,19 (d, $J = 8,4\text{H}$).
 IR(KBr).- 1719, 1629, 1479, 1325 cm^{-1} .

Exemple 70. Préparation de l'acid (-)-(3S)-10-[3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-

méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique de point de fusion 217-221 ° C.

$$[\alpha]_D^{20} = -30,27 \text{ (c = 0,36, NaOH 0,5N)}$$

Données spectroscopiques :

- 5 $^1\text{H-RNM}$, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,45 (d, J = 7,0Hz, 3H); 1,52 (d, J = 6,0Hz, 3H); 3,66 (m, 1H); 4,00-5,00 (m, 6H); 7,57 (d, J = 13,0Hz, 1H); 8,36 (é, 3H); 8,92 (s, 1H).
IR(KBr).- 3393, 2962, 1718, 1624, 1529, 1474, 1131, 800 cm^{-1} .

- 10 Exemple 71. Préparation de l'acide (+)-(3R)-10-[3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 4, on obtient l'acide (+)-(3R)-10-[3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique de point de fusion 217-219 ° C.

$$[\alpha]_D^{20} = +30,60 \text{ (c = 0,31, NaOH 0,5N)}$$

Données spectroscopiques :

- 15 $^1\text{H-RNM}$, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,45 (d, J = 7,0Hz, 3H); 1,52 (d, J = 6,0Hz, 3H); 3,66 (m, 1H); 4,00-5,00 (m, 6H); 7,57 (d, J = 13,0Hz, 1H); 8,36 (é, 3H); 8,92 (s, 1H).
20 IR(KBr).- 3393, 2962, 1718, 1624, 1529, 1474, 1131, 800 cm^{-1} .

Exemple 72. Préparation de l'acide (-)-(3S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique.

25

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide (3S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(3-méthyl-3-trifluoroacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique de point de fusion > 300 ° C.

Données spectroscopiques :

- 30 $^1\text{H-RNM}$, δ , J = Hz, [DMSO]; 1,44 (d, J = 6,0Hz, 3H); 1,62 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 4,00-4,70 (m, 6H); 4,90 (m, 1H); 7,47 (d, J = 13,0 Hz, 1H); 8,88 (s, 1H).
IR(KBr).- 1726, 1686, 1623, 1476, 1465, 1163, 806 cm^{-1} .

Le produit précédent est hydrolysé avec de la soude 10 % pour obtenir l'acide (-)-(3S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique de point de fusion 288-289 ° C (dec.).

35

$$[\alpha]_D^{20} = -77,4 \text{ (C = 0,50, NaOH 0,5N)}$$

Données spectroscopiques :

- 40 $^1\text{H-RNM}$, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,46 (d, J = 6,0Hz, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 2,65 (s, 3H); 4,10-4,70 (m, 6H); 4,87 (m, 1H); 7,55 (d, J = 13,0Hz, 1H); 8,91 (s, 1H); 9,26 (é, 2H).
IR(KBr).- 3431, 3331, 2956, 1702, 1624, 1540, 1474, 806 cm^{-1} .

Exemple 73. Préparation de l'acide (+)-(3R)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique.

45

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide (3R)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(3-méthyl-3-trifluoroacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique de point de fusion > 300 ° C.

Données spectroscopiques :

- 50 $^1\text{H-RNM}$, δ , J = Hz, [DMSO]; 1,44 (d, J = 6,0Hz, 3H); 1,62 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 4,00-4,70 (m, 6H); 4,90 (m, 1H); 7,47 (d, J = 13,0Hz, 1H); 8,88 (s, 1H).
IR(KBr).- 1726, 1686, 1623, 1476, 1465, 1163, 806 cm^{-1} .

Le produit précédent est hydrolysé avec de la soude 10 % pour obtenir l'acide (+)-(3R)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique de point de fusion 288-289 ° C (dec.).

55

$$[\alpha]_D^{20} = +76,8 \text{ (c = 0,52, NaOH 0,5N)}$$

Données spectroscopiques :

- $^1\text{H-RNM}$, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,46 (d, J = 6,0Hz, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 2,65 (s, 3H); 4,10-4,70

(m,6H); 4,87 (m,1H); 7,55 (d,J = 13,0Hz,1H); 8,91 (s,1H); 9,26 (é,2H).
 IR(KBr).- 3431, 3331, 2956, 1702, 1624, 1540, 1474, 806 cm⁻¹.

- 5 Exemple 74. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide 1-naphtyridine-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-trifluoro-méthyl-acétamidométhyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique qui est ensuite hydrolysé pour conduire à l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 283-286 °C.

Données spectroscopiques :

¹H-RNM, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,0 (m,4H); 1,62 (s,3H); 2,62 (s,3H); 3,73 (m,1H); 4,38 (AB, J = 7,5,4H); 8 (d, J = 11,5Hz, 1H); 8,54 (s,1H); 9,34 (é,2H).
 IR(KBr).- 2900, 1639, 1458 cm⁻¹.

- 20 Exemple 75. - Préparation de l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl-6-fluoro-7-(3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl-6-fluoro-7-(3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 243-248 °C.

25 Données spectroscopiques :

¹H-RNM, δ, J = Hz [DMSO-TFA]; 8,88 (s,1H); 8,49 (é,2H); 7,93 (d, J = 13,1H); 6,85 (d, J = 7,6); 4,26 (AB, J = 7,4H); 1,86 (s,9H); 1,67 (s,3^H).
 IR(KBr).- 3350, 1718, 1612, 1470 cm⁻¹.

30

- Exemple 76. - Préparation de l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-trifluoroacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 260-263 °C.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ, J = Hz [DMSO- d₆]; 8,85 (s,1H); 7,87 (d, J = 12Hz, 1H); 6,88 (d, J = 7,1H); 4,22 (AB, J = 7,4H); 3,04 (s,3H); 1,85 (s,9H); 1,65 (s,3H).
 IR(KBr).- 1712, 1689, 1632, 1510, 1464, 1151 cm⁻¹.

Le produit précédent est hydrolysé avec de la soude 10 % pour conduire à l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 251-253 °C.

Données spectroscopiques :

45 ¹H-RMN, δ, J = Hz [DMSO-TFA]; 9,28 (é,2H); 8,87 ((s,1H); 7,90 (d, J = 13,1H); 6,84 (d, J = 7,1H); 4,26 (AB, J = 8Hz, 4H); 2,62 (s,3H); 1,82 (s,9H); 1,61 (s,3H).
 IR(KBr).- 1630, 1608, 1474, 1341 cm⁻¹.

- 50 Exemple 77. Préparation de l'acide 7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle de l'exemple 2, on obtient l'acide 7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, de point de fusion 225-227 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RNM, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,50 (d, J = 6,0Hz, 3H); 1,82 (s,9H); 3,9 (m,2H); 4,49 (m,2H); 6,96 (d, J = 7,0Hz, 1H); 7,91 (d, J = 13,0Hz, 1H); 8,31 (é,3H); 8,86 (s,1H).

IR(KBr).-3387, 3306, 1718, 1630, 1606, 1509, 1405, 1376, 1338 cm^{-1} .

Exemple 78. - Préparation de l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(trans-1-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-trifluoroacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, de point de fusion 215-217 °C.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,56 (m, 3H); 1,88 (s, 9H); 3,18 (s, 3H); 4,20-5,00 (m, 4H); 6,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 12,6 Hz, 1H); 8,92 (s, 1H).

IR(KBr).- 1727, 1697, 1630, 1605, 1509, 1468, 1445, 1337 1194, 1142 cm^{-1} .

Le produit précédent est hydrolysé avec de la soude 10 % pour conduire à l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 194-195 °C.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,57 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,89 (s, 9H); 2,67 (s, 3H); 3,75-4,20 (m, 2H); 4,63 (m, 2H); 6,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 13,0 Hz, 1H); 8,93 (s, 1H); 9,21 (s, 2H).

IR(KBr).- 3325, 2931, 1720, 1630, 1604, 1510, 1492, 1403, 1326, 800 cm^{-1} .

Exemple 79. - Préparation de l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 15, on obtient l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 230-234 °C (dec.).

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,86 (s, 1H); 8,47 (s, 2H); 8,09 (d, J = 13,1 Hz); 4,39 (AB, J = 7,4 Hz); 1,86 (s, 9H); 1,67 (s, 3H).

IR(KBr).- 3360, 1630, 1467 cm^{-1} .

Exemple 80. - Préparation de l'acide 7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-6-fluoro-1-(1,1-diméthyléthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 15, on obtient l'acide 7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-6-fluoro-1-(1,1-diméthyléthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 223-225 °C.

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,61 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 1,88 (s, 9H); 3,85 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,66 (m, 2H); 8,14 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 8,36 (s, 3H); 8,88 (s, 1H).

IR(KBr).- 3425, 2975, 1630, 1560, 1466, 1355 cm^{-1} .

Exemple 81. - Préparation de l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-trifluoroacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 263-265 °C.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 8,82 (s, 1H); 7,98 (d, J = 11,1 Hz); 4,34 (AB, J = 9,4 Hz); 3,02 (s, 3H); 1,84 (s, 9H); 1,62 (s, 3H).

IR(KBr).- 1725, 1696, 1633, 1509, 1458, 1420, 1141 cm^{-1} .

Le produit précédent est hydrolysé avec de la soude 10 % pour conduire à l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point

de fusion > 300 °C.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ , J = Hz [DMSO-TFA]: 9,24 (é,2H); 8,82 ((s,1H); 8,0 (d,J = 11,1H); 2,40 (AB,J = 9,4H); 2,62 (s,3H); 1,82 (s,9H); 1,62 (s,3H).

5 IR(KBr).- 1629, 1612, 1504, 1442, 1347 cm⁻¹.

Exemple 82. - Préparation de l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

10

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-trifluoroacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique, de point de fusion 224-226 °C.

Données spectroscopiques :

15 ¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]: 1,62 (m,3H); 1,82 (s,9H); 3,12 (m,3H); 4,30-5,20 (m,4H); 8,01 (d,J = 11,0Hz,1H); 8,82 (s,1H).

IR(KBr).- 1725, 1693, 1632, 1449, 1196, 1148 cm⁻¹.

Le produit précédent est hydrolysé avec de la soude 10 % pour conduire à l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 185-187 °C.

20

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]: 1,65 (d,J = 6,3Hz,3H); 1,90 (s,9H); 2,67 (s,3H); 3,86 (m,1H); 4,20-5,00 (m,3H); 8,13 (d,J = 11,6Hz,1H); 8,90 (s,1H); 9,24 (é,2H).

IR(KBr).- 3325, 1728, 1633, 1603, 1504, 1443, 1325 cm⁻¹.

25

Exemple 83. - Préparation du sel méthylsulfonate de l'acide 6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

30

A une suspension de 0,6 g de l'acide 6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique dans 20 ml d'éthanol à ébullition, on ajoute une solution de l'acide méthansulfonique dans de l'éthanol jusqu'à un pH légèrement acide (6). Après refroidissement, on filtre le solide précipité, on lave avec de l'éthanol froid et on obtient 0,55 g du sel méthylsulfonate de l'acide 6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 254-257 °C.

35

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-d₆]: 1,14 (m,4H); 1,63 (d,J = 6Hz,3H); 2,3 (s,3H); 3,5 (m,2H); 4,33 (m,1H); 4,64 (m,1H); 8,06 (d,J = 12Hz,1H); 8,37 (é,2H); 8,6 (s,1H).

IR(KBr).- 1710, 1648, 1462, 1232, 1162 cm⁻¹.

40

Exemple 84. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-amino-2,2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

45

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-amino-2,2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique, de point de fusion 214-216 °C.

Données spectroscopiques :

¹H-RMN, δ , J = Hz, [DMSO-d₆]: 1,14 (m,4H); 1,34 (s,3H); 1,48 (s,3H); 3,25 (é,3H); 4,00 (m,3H); 4,44 (m,1H); 7,64 (d,J = 13,2Hz,1H); 8,56 (s,1H).

50

IR(KBr).- 3393, 3325, 1725, 1627, 1522, 1449 cm⁻¹.

Exemple 85. - Préparation de l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

55

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de

point de fusion $> 280^{\circ}\text{C}$.

Données spectroscopiques :

^1H -RMN, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO-TFA]; 1,65 (s, 3H); 1,8 (s, 9H); 4,48 (m, 4H); 7,8 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H); 8,5 (é, 2H); 8,62 (s, 1H).

5 IR(KBr).- 2990, 1647, 1450, 1324 cm^{-1} .

Exemple 86. - Préparation de l'acide 1-(2,4-difluoro-phényl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

10

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique, de point de fusion $244-248^{\circ}\text{C}$.

Données spectroscopiques :

15 ^1H -RMN, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO-TFA]; 1,53 (s, 3H); 4,15 (m, 4H); 7,31-7,9 (a.c., 3H) 8,10 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H); 8,37 (é, 2H); 8,82 (s, 1H).

IR(KBr).- 2960, 1636, 1512, 1465 cm^{-1} .

20 Exemple 87. - Préparation de l'acide (\pm)-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure semblable à celle de l'exemple 4 on obtient l'acide (\pm)-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 220°C .

25

Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO-TFA]; 1,25 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H); 3,72 (m, 1H); 4,25 (m, 3H); 7,15-7,85 (a.c., 3H); 8,14 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H); 8,25 (é, 2H); 8,83 (s, 1H).

IR(KBr).- 2925, 1632, 1513, 1451 cm^{-1} .

30

Exemple 88. - Préparation de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-amino-2,2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

35 Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 2, on obtient l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-amino-2,2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique, de point de fusion $190-195^{\circ}\text{C}$.

Données spectroscopiques :

40 ^1H -RMN, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO- d_6]; 1,13 (m, 4H); 1,55 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 3,60 (é, 3H); 3,90 (m, 3H); 4,50 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 11,0\text{Hz}$, 1H); 8,53 (s, 1H).

IR(KBr).- 3393, 3325, 1725, 1630, 1509, 1449 cm^{-1} .

45 Exemple 89. - Préparation de l'acide (\pm)-1-(1,1-diméthyléthyl)-6,8-difluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure semblable à celle décrite dans l'exemple 4 on obtient l'acide (\pm)-1-(1,1-diméthyléthyl)-6,8-difluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion $263-266^{\circ}\text{C}$.

50 Données spectroscopiques :

^1H RMN, δ , $J = \text{Hz}$, [DMSO-TFA]; 1,51 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H); 1,73 (s, 9H); 3,71 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,70 (m, 2H); 7,81 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H); 8,33 (é, 2H); 8,96 (s, 1H).

IR(KBr).- 2955, 1611, 1470, 1326 cm^{-1} .

55

Exemple 90. - Préparation de l'acide 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, de point de fusion 243-247 ° C.

Données spectroscopiques :

5 ¹H-RMN, δ, J = Hz, [DMSO-d₆]; 1,04 (m, 4H); 1,59 (s, 3H); 3,9 (m, 1H); 4,35 (m, 4H); 8,42 (s, 1H); 8,48 (é, 4H).
IR(KBr).- 1718, 1635, 1525, 1432, 1326 cm⁻¹.

Exemple 91. - Préparation de l'acide (±)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (±)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 226-230 ° C.

15 Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-d₆-TFA]; 1,11 (m, 4H); 1,54 (d, J = 6Hz, 3H); 3,7 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 5 (d, J = 14Hz, 1H); 8,45 (é, 2H); 8,73 (d, 1H).
IR(KBr).- 2969, 1625, 1455, 1447 cm⁻¹.

20 Exemple 92. - Préparation de l'acide 8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique, de point de fusion 284-285 ° C.

Données spectroscopiques :

25 ¹H-RMN, δ, J = Hz, [DMSO-d₆-TFA]; 1,05 (m, 4H); 1,57 (s, 3H); 4,25 (m, 1H); 4,51 (m, 4H); 7,7 (d, J = 14Hz, 1H); 8,43 (é, 2H); 8,70 (s, 1H).
30 IR(KBr).- 2945, 1639, 1444, 1356 cm⁻¹.

Exemple 93. - Préparation de l'acide (±)-8-chloro-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

35 Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (±)-8-chloro-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 182-186 ° C.

Données spectroscopiques :

40 ¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,35 (d, J = 6Hz, 3H); 3,55 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,95 (m, 2H); 7,3 (m, 3H); 7,8 (d, J = 13Hz, 1H); 8,15 (é, 2H); 8,6 (s, 1H).
IR(KBr).- 2930, 1622, 1509, 1445 cm⁻¹.

45 Exemple 94. - Préparation de l'acide 8-chloro-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 8-chloro-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 254-258 ° C.

Données spectroscopiques :

50 ¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,53 (s, 3H); 4,47 (m, 4H); 7,56 (m, 3H); 7,89 (d, J = 13Hz, 1H); 8,42 (é, 2H); 8,57 (s, 1H).
IR(KBr).- 2932, 1623, 1509, 1448 cm⁻¹.

55

Exemple 95 - Préparation de l'acide (±)-8-chloro-1-(2-fluoroéthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (±)-8-chloro-1-(2-fluoroéthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 232-236 °C.

Données spectroscopiques :

5 ¹H RMN, δ, J=Hz, [DMSO-TFA]; 1,5 (d, J=6Hz, 3H); 3,7 (m, 1H); 4 (m, 1H); 4,5 (m, 1H); 5,0 (m, 5H); 7,9 (d, J=13Hz, 1H); 8,4 (é, 2H); 8,45 (s, 1H).
IR(KBr).- 2940, 1631, 1439, 1302 cm⁻¹.

10 Exemple 96. - Préparation de l'acide 8-chloro-1-(2-fluoroéthyl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 8-chloro-1-(2-fluoroéthyl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 275-277 °C.

Données spectroscopiques :

15 ¹H RMN, δ, J=Hz, [DMSO-TFA]; 1,56 (s, 3H); 4,52 (m, 5H); 5,0 (m, 2H); 5,3 (m, 1H); 7,8 (d, J=13Hz, 1H); 8,5 (é, 2H); 8,8 (s, 1H).
IR(KBr).- 2930, 1634, 1611, 1445, 1333 cm⁻¹.

20 Exemple 97. - Préparation de l'acide (±)-8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

25 Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (±)-8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 230-232 °C.

Données spectroscopiques :

30 ¹H RMN, δ, J=Hz, [DMSO-TFA]; 1,35 (t, J=7Hz, 3H); 1,47 (d, J=6Hz, 3H); 3,68 (m, 1H); 4,0 (m, 1H); 4,6-4,9 (a.c., 4H); 7,84 (d, J=13Hz, 1H); 8,34 (é, 2H); 8,80 (s, 1H).
IR(KBr).- 2950, 1630, 1615, 1445 cm⁻¹.

35 Exemple 98. - Préparation de l'acide 8-chloro-1-éthyl-5-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique de point de fusion 280-282 °C.

40 Données spectroscopiques;

¹H RMN, δ, J=Hz, [DMSO-TFA]; 1,35 (t, J=7Hz, 3H); 1,58 (s, 3H); 4,52 (m, 3H); 4,6 (q, J=7Hz, 2H); 7,73 (d, J=13Hz, 1H); 8,44 (é, 2H); 8,75 (s, 1H).
IR(KBr).- 2930, 1634, 1612, 1445 cm⁻¹.

45 Exemple 99. - Préparation de l'acide (±)-8-chloro-6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique.

50 Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (±)-8-chloro-6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincaroxylique. de point de fusion 245-247 °C.

Données spectroscopiques :

55 ¹H RMN, δ, J=Hz, [DMSO-TFA]; 1,38 (d, J=6Hz, 3H); 3,60 (m, 1H); 4,0 (m, 1H); 4,85 (m, 2H); 7,35 (m, 4H); 7,9 (d, J=13Hz, 1H); 8,30 (é, 2H); 8,48 (s, 1H).
IR(KBr).- 1727, 1620, 1505, 1432 cm⁻¹.

Exemple 100. - Préparation de l'acide 8-chloro-6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-

1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 8-chloro-6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 256-259 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,51 (s, 3H); 4,43 (m, 4H); 7,41 (m, 4H); 7,88 (d, J = 13 Hz, 1H); 8,36 (é, 2H); 8,46 (s, 1H).

IR(KBr).- 2940, 1620, 1441 cm⁻¹.

Exemple 101. - Préparation de l'acide (±)-6-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (±)-6-fluoro-1-(4-fluoroéthyl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 268-271 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,3 (d, J = 6 Hz, 3H); 3,6 (m, 1H); 4 (m, 1H); 4,6 (m, 1H); 5,1 (m, 5H); 7,81 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 8,25 (é, 2H); 8,79 (s, 1H).

IR(KBr).- 1631, 1445, 1336 cm⁻¹.

Exemple 102. - Préparation de l'acide 6-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 6-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 279-286 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,53 (s, 3H); 4,4 (m, 6H); 5,2 (m, 2H); 8,09 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 8,23 (é, 2H); 8,8 (s, 1H).

IR(KBr).- 1633, 1445, 1315 cm⁻¹.

Exemple 103. - Préparation de l'acide (±)-1-éthyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (±)-1-éthyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 212-215 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,4 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,6 (d, J = 6 Hz, 3H); 3,8 (m, 1H); 4,3 (m, 1H); 4,6 (m, 4H); 8,1 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 8,4 (é, 2H); 8,94 (s, 1H).

IR(KBr).- 1725, 1633, 1472, 1459 cm⁻¹.

Exemple 104. - Préparation de l'acide 1-éthyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 1-éthyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 269-272 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,34 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,63 (s, 3H); 4,36 (m, 6H); 7,89 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 8,53 (é, 2H); 8,85 (s, 1H).

IR(KBr).- 16313, 1617, 1484, 1462 cm⁻¹.

Exemple 105. - Préparation de l'acide (±)-6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (±)-6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 239-244 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,17 (d, J = 6Hz, 3H); 3,7 (m, 1H); 4,2 (m, 2H); 4,4 (m, 1H); 7,45 (m, 4H); 8,12 (d, J = 11,5Hz, 1H); 8,2 (é, 2H); 8,67 (s, 1H).
IR(KBr).- 1726, 1630, 1504, 1448 cm⁻¹.

Exemple 106. - Préparation de l'acide 6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 258-260 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,52 (s, 3H); 4,12 (m, 4H); 7,4 (m, 4H); 8,1 (d, J = 11,5Hz, 1H); 8,31 (é, 2H); 8,64 (s, 1H).
IR(KBr).- 2935, 1631, 1460 cm⁻¹.

Exemple 107. - Préparation de l'acide 6-fluoro-1-(2,4-difluorophényl)-7-(3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 6-fluoro-1-(2,4-difluorophényl)-7-(3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique de point de fusion 236-241 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO d₆-TFA]; 4,1 (m, 5H); 7,5 (m, 3H); 8,07 (d, J = 11,5Hz, 1H); 8,23 (é, 2H); 8,8 (s, 1H).
IR(KBr).- 1632, 1512, 1459 cm⁻¹.

Exemple 108. - Préparation de sel de l'acide p-toluesulfonique de l'acide 6-fluoro-1-(2,4-difluorophényl)-7-(3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

Sur une suspension de 0,34 g de l'acide 6-fluoro-1-(2,4-difluorophényl)-7-(3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique en 10 ml d'éthanol on ajoute une solution de 0,2 g d'acide p-toluenesulfonique en 2 ml d'éthanol, on chauffe à 50 °C pour 30', après refroidissement, on recueille le solide, on obtient 0,37 g de sel de l'acide p-toluen sulfonique de point de fusion 185-187 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-d₆]; 2,27 (s, 3H); 4,0 (m, 5H); 7,6 (m, 7H); 8,13 (d, J = 11,5Hz, 1H); 8,2 (é, 2H); 8,84 (s, 1H).
IR(KBr).- 1728, 1631, 1449 cm⁻¹.

Exemple 109. - Préparation de l'acide (±)-8-chloro-6-fluoro-1-(1,1-diméthyléthyl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (±)-8-chloro-6-fluoro-1-(1,1-diméthyléthyl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique. de point de fusion 263-270 °C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ, J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,07 (d, J = 6Hz, 3H); 1,78 (s, 9H); 3,72 (m, 1H); 4,0 (m, 1H); 4,9 (m, 8H); 7,8 (d, J = 13Hz, 1H); 8,5 (é, 2H); 8,8 (s, 1H).
IR(KBr).- 2970, 1630, 1611, 1315 cm⁻¹.

Exemple 110. - Préparation de l'acide 8-chloro-6-fluoro-1-(1,1-diméthyléthyl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide 8-chloro-6-fluoro-1-(1,1-diméthyléthyl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 276-284° C.

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-d₆-TFA] ; 1,55 (s,3H); 1,74 (s,9H); 4,45 (m,4H); 7,83 (d, J = 13Hz, 1H); 8,6 (é, 2H); 8,8 (s, 1H).

IR(KBr).- 2945, 1634, 1462 cm⁻¹.

Exemple 111. - Préparation de l'acide (-)-1-2,4-difluorophényl)-6,8-difluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

Par une procédure tout à fait semblable à celle décrite dans l'exemple 4, on obtient l'acide (-)-1-2,4-difluorophényl)-6,8-difluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 200-204° C.

$[\alpha]_D^{20} = -14,0$ (c = 0,30, NaOH 0,5N)

Données spectroscopiques :

¹H RMN, δ , J = Hz, [DMSO-TFA]; 1,4 (d, J = 6Hz, 3H); 3,65 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 4,6 (m, 2H); 7,81 (m, 4H); 8,34 (é, 2H); 8,61 (s, 1H).

IR(KBr).- 1619, 1509, 1474 cm⁻¹.

ACTIVITE BIOLOGIQUE

L'activité pharmacologique antimicrobienne de ces composés a été étudié selon les références exposées ci-dessous.

Activité pharmacologique antimicrobienne (G. L. Daquet et Y. A. Chabbe, Techniques en bactériologie, Vol. 3, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1972, et W.B. Hugo et A. D. Russell, Pharmaceutical Microbiology, Blackwell Scientific Publications, London, 1977.

Milieu de culture et solvant

- Agar d'antibiotiques n° 1 (Oxoid CM 327)
- Bouillon de triptone-soja (Oxoid CM 129)
- Solution Physiologique Ringer 1/4 (Oxoid BR 52)
- Agar Dextrose (BBL 11165)

Microorganismes

- "Bacillus subtilis" ATCC 6633
- "Citrobacter Freundii" ATCC 112606
- "Enterobacter aerogenes" ATCC 15038
- "Enterobacter cloacae" ATCC 23355
- "Bacillus cereus" ATCC 1178
- "Escherichia coli" ATCC 10799
- "Escherichia coli" ATCC 23559
- "Klebsiella pneumonia" ATCC 10031
- "Proteus vulgaris" ATCC 8427
- "Morg. morganii" ATCC 8019
- "Pseudomonas aeruginosa" ATCC 9721
- "Pseudomonas aeruginosa" ATCC 10145
- "Salmonella typhimurium" ATCC 14028

- "Salmonella typhimurium" ATCC 6539
 "Serratia marcescens" ATCC 13880
 "Shigella flexnerii" ATCC 12022
 "Staphylococcus epidermis" ATCC 155-1
 5 "Staphylococcus aureus" ATCC 25178
 "Streptococcus faecalis" ATCC 10541

Préparation des inoculations.

10

Chacun des microorganismes est ensemencé par strie dans des tubes d'Agar d'antibiotiques n° 1, et mis en incubation pendant 20 heures à 37°C. Ensuite, on prend une anse de culture, on ensemence dans un bouillon de Triptone-soja et on incube pendant 20 heures à 37°C. On dilue à 1/4 la culture obtenue avec une solution physiologique Ringer, de façon à obtenir une suspension normalisée de 10^7 - 10^9 μ fc/ml pour chaque organisme.

15

Préparation du milieu contenant des dérivés de formule générale I

20

A partir d'une solution de 100 μ g/ml dans de la soude 0,1 N, chaque produit est dilué dans l'Agar Dextrose (préalablement fondu et maintenu à 50°C) par dilutions successives de façon à obtenir les concentrations suivantes : 64-32-16-8-4-2-1-0,5-0,125 μ g de dérivé/ml du milieu.

Postérieurement, chaque concentration de chaque produit est répartie dans des boîtes de Petri de 10 cm de diamètre, à raison de 10 ml de milieu par boîte et autant de boîtes que de microorganismes à tester.

25

Une fois le milieu refroidi, les boîtes sont ensemencées avec les inoculations à raison de 0,4 ml d'inoculation par boîte. On les étend avec une anse de Drigalsky et on recueille le surnageant. Les boîtes ensemencées sont incubées à 37°C pendant 20 heures.

Les résultats obtenus sont décrites dans les tableaux suivants. L'activité des composés "in vitro" y est comparée à celle de la norfloxacine. Les concentrations sont données en μ g/ml.

30

35

40

45

50

55

MICROORGANISMES	Norfloxacin	E X E M P L E S				
		1	2	3	4	5
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.25	≤0.03	0.12	0.06	0.06	≤0.03
Bacillus cereus ATCC 11778	1.0	0.06	0.50	0.25	0.25	0.06
Strep. faecalis ATCC 10541	1.0	2.00	1.00	1.00	2.00	1.00
Staph. aureus ATCC 25178	2.0	0.06	0.50	0.25	0.25	0.12
Staph. epidermidis ATCC 155-1	1.0	0.06	0.50	0.25	0.25	0.06
Ps. aeruginosa ATCC 9721	0.5	2.00	1.00	1.00	4.00	2.00
Ps. aeruginosa ATCC 10145	1.0	2.00	2.00	2.00	4.00	2.00
Citr. freundii ATCC 11606	0.25	0.25	0.12	0.12	0.25	0.25
Morg. morganii ATCC 8019	0.12	0.25	0.12	0.06	0.25	0.25
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.06	0.06	1.00	0.25	0.50	0.12
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	0.03	≤0.03	0.12	0.06	0.25	≤0.03
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.25	0.50	0.25	0.12	0.50	0.25
Sal. typhi ATCC 6539	0.06	0.25	0.12	0.12	0.50	0.25
Escherichia coli ATCC 10799	0.25	0.50	0.25	0.12	0.50	0.25
Escherichia coli ATCC 23559	0.06	0.12	0.12	0.06	0.25	0.06
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.25	0.25	0.25	0.12	0.25	0.25
Ent. cloacae ATCC 23355	0.06	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12
Serr. marcescens ATCC 13880	0.50	0.25	0.25	0.25	1.00	1.00
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.12	0.12	0.06	0.06	0.25	0.06

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	6	7	8	9	10	11
Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	≤0.03	0.06	≤0.03	≤0.03	0.12
Bacillus cereus ATCC 11778	0.06	0.25	0.50	0.06	0.06	0.25
Strep. faecalis ATCC 10541	2.00	2.00	4.00	0.25	0.25	0.50
Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.25	0.50	0.06	0.12	0.50
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.06	0.25	1.00	0.06	0.12	0.25
Ps. aeruginosa ATCC 9721	2.00	3.00	2.00	0.25	0.25	0.50
Ps. aeruginosa ATCC 10145	2.00	3.00	4.00	0.25	0.25	1.00
Citr. freundii ATCC 11606	0.12	2.00	0.25	≤0.03	≤0.03	0.25
Morg. morganii ATCC 8019	0.25	1.00	0.50	≤0.03	≤0.03	0.12
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.06	1.00	1.00	0.06	0.06	1.00
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	0.25	0.06	≤0.03	≤0.03	0.12
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.25	2.00	0.50	≤0.03	≤0.03	0.25
Sal. typhi ATCC 6539	0.12	1.00	0.50	≤0.03	≤0.03	0.25
Escherichia coli ATCC 10799	0.25	2.00	0.50	≤0.03	≤0.03	0.25
Escherichia coli ATCC 23559	0.12	1.00	0.25	≤0.03	≤0.03	0.12
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.25	2.00	0.50	≤0.03	≤0.03	0.25
Ent. cloacae ATCC 23355	0.12	2.00	0.12	≤0.03	≤0.03	0.25
Serr. marcescens ATCC 13880	0.50	4.00	1.00	0.06	0.12	0.50
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.06	0.25	0.12	≤0.03	≤0.03	0.12

	MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
		12	13	14	15	16	17
5	Bacillus subtilis ATCC 6633	0.06	≤0.03	0.06	≤0.03	≤0.03	0.06
10	Bacillus cereus ATCC 11778	0.12	1.00	0.50	0.12	0.06	0.12
	Strep. faecalis ATCC 10541	1.00	1.00	1.00	0.25	0.25	0.12
15	Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.12	0.50	0.25	0.12	0.12
	Staph. epidermidis ATCC 12228	0.12	0.12	0.25	0.12	0.12	0.06
20	Ps. aeruginosa ATCC 9721	2.00	2.00	4.00	0.50	0.25	0.25
	Ps. aeruginosa ATCC 10145	2.00	2.00	2.00	0.50	0.50	0.25
25	Citr. freundii ATCC 11606	0.25	0.50	1.00	0.06	≤0.03	0.06
	Morg. morganii ATCC 8019	0.25	0.50	0.50	0.06	≤0.03	0.06
30	Proteus vulgaris ATCC 8427	0.12	0.25	0.25	0.12	0.06	0.25
	Kleb. pneumoniae ATCC 10031	0.06	0.12	0.12	≤0.03	≤0.03	≤0.03
35	Sal. typhimurium ATCC 14028	0.12	0.50	1.00	0.06	≤0.03	0.06
	Sal. typhi ATCC 6539	0.06	0.25	0.25	≤0.03	≤0.03	≤0.03
40	Escherichia coli ATCC 10799	0.50	1.00	1.00	0.06	≤0.03	0.06
	Escherichia coli ATCC 25559	0.25	0.12	0.25	≤0.03	≤0.03	≤0.03
45	Ent. aerogenes ATCC 15038	0.50	0.50	1.00	≤0.03	≤0.03	0.06
	Ent. cloacae ATCC 23355	0.12	0.25	0.50	≤0.03	≤0.03	≤0.03
50	Serr. marcescens ATCC 13880	0.50	1.00	1.00	0.06	0.06	0.12
55	Shigella flexnerii ATCC 12022	0.06	0.12	0.06	≤0.03	≤0.03	≤0.03

5	MICROORGANISMES	E X E M P L E S		
		18	19	27
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.03	0.06	0.03
10	<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	0.06	0.50	0.03
	<i>Strep. faecalis</i> ATCC 10541	2.00	2.00	2.0
15	<i>Staph. aureus</i> ATCC 25178	0.12	0.25	0.06
	<i>Staph. epidermidis</i> ATCC 12228	0.12	0.12	0.06
20	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9721	2.00	2.00	1.00
	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 10145	4.00	4.00	2.00
25	<i>Citr. freundii</i> ATCC 11606	0.12	0.50	0.12
	<i>Morg. morganii</i> ATCC 8019	0.12	0.25	0.12
30	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 8427	0.25	0.50	0.12
	<i>Kleb. pneumoniae</i> ATCC 10031	0.03	0.12	0.03
35	<i>Sal. typhimurium</i> ATCC 14028	0.25	0.25	0.25
	<i>Sal. typhi</i> ATCC 6539	0.06	0.12	0.03
40	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10799	0.25	0.50	0.12
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25559	0.06	0.12	0.06
45	<i>Ent. aerogenes</i> ATCC 15038	0.25	0.25	0.12
	<i>Ent. cloacae</i> ATCC 23355	0.06	0.50	0.12
50	<i>Serr. marcescens</i> ATCC 13880	0.25	0.50	0.25
55	<i>Shigella flexnerii</i> ATCC 12022	0.06	0.25	0.06

MICROORGANISMS	E X E M P L E S					
	28	29	30	31	32	33
Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	≤0.03	0.06	0.06	0.06	0.06
Bacillus cereus ATCC 11778	1.0	1.0	0.50	0.50	1.00	0.25
Strep. faecalis ATCC 10541	1.0	1.0	2.00	4.00	1.00	0.25
Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.12	0.50	0.50	0.25	0.12
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.06	0.06	0.25	0.50	0.25	0.12
Ps. aeruginosa ATCC 9721	4.0	4.0	4.00	8.00	2.00	0.50
Ps. aeruginosa ATCC 10145	2.0	2.0	8.00	8.00	2.00	0.50
Citr. freundii ATCC 11606	0.12	0.12	1.00	1.00	0.25	0.12
Morg. morganii ATCC 8019	0.25	0.25	1.00	1.00	1.00	0.25
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.25	0.25	1.00	2.00	1.00	0.25
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	0.06	0.06	1.00	1.00	0.06	0.12
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.25	0.25	1.00	1.00	0.25	0.12
Sal. typhi ATCC 6539	0.06	0.06	1.00	1.00	0.12	0.06
Escherichia coli ATCC 10799	0.25	0.25	1.00	1.00	0.12	0.06
Escherichia coli ATCC 23559	0.06	0.06	0.25	0.50	0.12	0.06
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.50	0.50	1.00	1.00	0.50	0.25
Ent. cloacae ATCC 23355	0.12	0.12	0.50	1.00	0.12	0.06
Serr. marcescens ATCC 13880	1.0	1.0	4.00	4.00	2.00	0.50
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.06	0.06	0.25	0.50	0.12	0.06

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	34	35	36	37	38	39
Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	≤0.03	0.06	0.12	0.12	0.06
Bacillus cereus ATCC 11778	0.12	0.06	1.00	0.25	0.50	1.00
Strep. faecalis ATCC 10541	0.25	0.50	4.00	2.00	8.00	8.00
Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.06	0.50	0.25	1.00	1.00
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.06	≤0.03	0.50	0.25	0.50	0.50
Ps. aeruginosa ATCC 9721	0.50	0.50	4.00	2.00	8.00	8.00
Ps. aeruginosa ATCC 10145	0.50	0.50	4.00	4.00	8.00	8.00
Citr. freundii ATCC 11606	≤0.03	≤0.03	0.12	0.25	1.00	1.00
Morg. morganii ATCC 8019	0.06	0.06	0.50	0.50	1.00	1.00
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.12	0.12	1.00	0.50	0.50	0.50
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	≤0.03	0.06	0.06	0.50	0.50
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.06	≤0.03	0.12	0.25	1.00	1.00
Sal. typhi ATCC 6539	≤0.03	≤0.03	0.06	0.12	1.00	1.00
Escherichia coli ATCC 10799	0.06	≤0.03	0.12	0.25	1.00	2.00
Escherichia coli ATCC 23559	≤0.03	≤0.03	0.06	0.12	0.50	0.50
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.06	≤0.03	0.50	0.25	1.00	1.00
Ent. cloacae ATCC 23355	≤0.03	≤0.03	0.12	1.00	0.50	0.50
Serr. marcescens ATCC 13880	0.25	0.12	1.00	1.00	1.00	2.00
Shigella flexnerii ATCC 12022	≤0.03	≤0.03	0.06	0.12	0.50	1.00

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	40	41	42	43	44	45
Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	0.06	0.06	≤0.03	0.06	≤0.03
Bacillus cereus ATCC 11778	0.12	0.12	0.12	0.06	0.25	0.25
Strep. faecalis ATCC 10541	1.00	0.50	1.00	0.50	1.00	2.00
Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.12	0.12	0.12	0.25	0.25
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.12	0.12	0.12	0.06	0.12	0.12
Ps. aeruginosa ATCC 9721	2.00	2.00	1.00	0.50	1.00	1.00
Ps. aeruginosa ATCC 10145	2.00	2.00	1.00	0.50	2.00	2.00
Citr. freundii ATCC 11606	0.06	0.06	0.12	0.06	0.12	0.06
Morg. morganii ATCC 8019	0.06	0.12	0.12	≤0.03	0.12	0.06
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.25	0.25	0.25	0.06	0.50	0.25
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	0.12	0.12	≤0.03	≤0.03	≤0.03
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.06	0.25	0.12	≤0.03	0.12	0.06
Sal. typhi ATCC 6539	≤0.03	0.12	0.06	≤0.03	0.06	≤0.03
Escherichia coli ATCC 10799	0.06	0.12	0.12	≤0.03	0.12	0.06
Escherichia coli ATCC 23559	≤0.03	0.06	0.06	≤0.03	0.06	0.06
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.06	0.25	0.25	≤0.03	0.12	0.06
Ent. cloacae ATCC 23355	≤0.03	0.06	0.06	≤0.03	0.06	≤0.03
Serr. marcescens ATCC 13880	0.50	0.25	0.50	0.25	0.50	0.25
Shigella flexnerii ATCC 12022	≤0.03	0.06	0.06	≤0.03	0.06	≤0.03

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	46	47	49			
Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	≤0.03	≤0.03			
Bacillus cereus ATCC 11778	0.25	0.25	≤0.03			
Strep. faecalis ATCC 10541	2.00	2.00	0.06			
Staph. aureus ATCC 25178	0.25	0.25	≤0.03			
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.25	0.25	≤0.03			
Ps. aeruginosa ATCC 9721	4.00	4.00	0.12			
Ps. aeruginosa ATCC 10145	8.00	4.00	0.25			
Citr. freundii ATCC 11606	0.50	0.50	≤0.03			
Morg. morganii ATCC 8019	0.50	0.50	≤0.03			
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.25	0.25	0.06			
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	0.25	≤0.03			
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.50	0.50	≤0.03			
Sal. typhi ATCC 6539	0.25	0.50	≤0.03			
Escherichia coli ATCC 10799	0.50	0.50	≤0.03			
Escherichia coli ATCC 23559	0.25	0.25	≤0.03			
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.50	0.50	≤0.03			
Ent. cloacae ATCC 23355	0.25	0.25	≤0.03			
Serr. marcescens ATCC 13880	1.00	1.00	0.06			
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.25	0.25	≤0.03			

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	50	51				
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.06	0.06				
Bacillus cereus ATCC 11778	0.25	0.25				
Strep. faecalis ATCC 10541	1.00	2.00				
Staph. aureus ATCC 25178	0.25	0.25				
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.25	0.25				
Ps. aeruginosa ATCC 9721	1.00	2.00				
Ps. aeruginosa ATCC 10145	2.00	2.00				
Citr. freundii ATCC 11606	0.06	0.06				
Morg. morganii ATCC 8019	0.06	0.50				
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.25	0.25				
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	0.06	0.06				
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.06	0.12				
Sal. typhi ATCC 6539	0.06	0.06				
Escherichia coli ATCC 10799	0.06	0.12				
Escherichia coli ATCC 23559	0.06	0.06				
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.06	0.06				
Ent. cloacae ATCC 23355	0.06	0.06				
Serr. marcescens ATCC 13880	0.25	0.25				
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.06	0.06				

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	52	53	54	55	56	57
Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	≤0.03	0.06	0.12	0.06	0.03
Bacillus cereus ATCC 11778	0.12	0.25	0.25	1.0	0.12	0.25
Strep. faecalis ATCC 10541	2.0	4.0	1.0	2.0	1.0	1.0
Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.25	0.25	1.0	0.12	0.12
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.12
Ps. aeruginosa ATCC 9721	2.0	4.0	1.0	2.0	1.0	1.0
Ps. aeruginosa ATCC 10145	2.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
Citr. freundii ATCC 11606	0.06	0.25	0.06	0.25	0.12	0.06
Morg. morganii ATCC 8019	0.12	0.25	0.06	0.25	0.25	0.25
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.25	0.25	0.25	1.0	0.50	0.50
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.06	0.06	≤0.03
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.12	0.25	0.12	0.12	0.12	0.50
Sal. typhi ATCC 6539	≤0.03	0.12	≤0.03	0.12	0.06	≤0.03
Escherichia coli ATCC 10799	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12	≤0.03
Escherichia coli ATCC 23559	0.06	0.12	0.06	0.12	0.06	0.06
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.12	0.12	0.06	0.25	0.12	0.06
Ent. cloacae ATCC 23355	0.12	0.12	0.06	0.12	0.06	0.06
Serr. marcescens ATCC 13880	0.50	0.50	0.12	0.25	0.50	1.0
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.06	0.06	≤0.03	0.06	0.12	≤0.03

	MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
		58	59	60	61	62	63
5	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.06	0.12	0.25	0.12	0.12	0.12
10	<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	0.25	0.50	1.0	0.25	0.50	0.25
	<i>Strep. faecalis</i> ATCC 10541	0.50	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0
15	<i>Staph. aureus</i> ATCC 25178	0.25	0.50	1.0	0.25	0.25	0.5
	<i>Staph. epidermidis</i> ATCC 155-1	0.25	0.50	1.0	0.12	0.25	0.25
20	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9721	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 10145	1.0	1.0	2.0	2.0	4.0	4.0
25	<i>Citr. freundii</i> ATCC 11606	0.12	0.06	0.25	0.12	0.25	0.12
	<i>Morg. morganii</i> ATCC 8019	0.06	0.06	0.12	0.25	0.12	0.12
30	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 8427	0.25	0.50	2.0	0.50	0.50	0.50
	<i>Kleb. pneumoniae</i> ATCC 10031	≤0.03	≤0.03	0.12	0.12	0.06	0.03
35	<i>Sal. typhimurium</i> ATCC 14028	0.06	0.12	0.50	0.25	0.50	0.50
	<i>Sal. typhi</i> ATCC 6539	≤0.03	0.06	0.25	0.12	0.25	0.50
40	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10799	0.12	≤0.03	0.25	0.12	0.25	0.50
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 23559	0.06	0.06	0.12	0.12	0.25	0.25
45	<i>Ent. aerogenes</i> ATCC 15038	0.06	0.12	0.25	0.12	0.50	0.25
	<i>Ent. cloacae</i> ATCC 23355	0.06	0.06	0.12	0.12	0.25	0.25
50	<i>Serr. marcescens</i> ATCC 13880	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
55	<i>Shigella flexnerii</i> ATCC 12022	≤0.03	0.06	0.12	0.12	0.12	0.12

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	64	65	66	67	68	69
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.12	≤0.03	0.06	≤0.03	0.25	0.06
Bacillus cereus ATCC 11778	0.50	0.06	0.25	0.12	1.0	0.50
Strep. faecalis ATCC 10541	2.0	0.25	2.0	1.0	2.0	1.00
Staph. aureus ATCC 25178	0.25	≤0.03	0.50	0.12	1.0	0.50
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.25	≤0.03	0.25	0.12	1.0	0.50
Ps. aeruginosa ATCC 9721	2.0	0.25	2.0	0.50	4.0	2.00
Ps. aeruginosa ATCC 10145	4.0	0.25	2.0	1.00	4.0	4.00
Citr. freundii ATCC 11606	0.25	≤0.03	0.12	0.06	0.50	0.12
Morg. morganii ATCC 8019	0.25	≤0.03	0.25	0.06	0.50	0.25
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.50	0.06	0.50	0.25	1.0	0.50
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	0.12	≤0.03	0.06	≤0.03	0.25	0.06
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.50	≤0.03	0.50	0.25	0.50	0.25
Sal. typhi ATCC 6539	0.25	≤0.03	0.12	0.06	0.50	0.12
Escherichia coli ATCC 10799	0.25	≤0.03	0.25	0.06	0.50	0.25
Escherichia coli ATCC 23559	0.25	≤0.03	0.12	0.03	0.25	0.06
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.25	≤0.03	0.12	0.03	0.50	0.06
Ent. cloacae ATCC 23355	0.25	≤0.03	0.12	0.03	0.25	0.06
Serr. marcescens ATCC 13880	0.50	0.06	0.50	0.25	1.0	0.50
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.25	≤0.03	0.12	≤0.03	0.25	0.06

5	MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
		70	71	72	73	74	75
	Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	0.12	≤0.03	0.06	≤0.03	0.06
10	Bacillus cereus ATCC 11778	0.06	0.25	0.25	0.50	0.06	0.50
	Strep. faecalis ATCC 10541	0.12	1.00	0.50	1.0	0.25	0.50
15	Staph. aureus ATCC 25178	≤0.03	0.12	0.25	0.50	0.12	0.50
	Staph. epidermidis ATCC 155-1	≤0.03	0.12	0.12	0.25	0.12	0.25
20	Ps. aeruginosa ATCC 9721	0.25	1	0.50	1.0	0.25	2.00
	Ps. aeruginosa ATCC 10145	0.25	2	0.50	2.0	0.50	2.00
25	Citr. freundii ATCC 11606	≤0.03	0.12	0.06	0.12	≤0.03	0.25
	Morg. morganii ATCC 8019	≤0.03	0.12	≤0.03	0.12	≤0.03	0.25
30	Proteus vulgaris ATCC 8427	0.06	0.25	0.25	0.50	0.06	0.50
	Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	0.12	≤0.03	0.06	≤0.03	0.06
35	Sal. typhimurium ATCC 14028	≤0.03	0.12	0.06	0.12	≤0.03	0.50
	Sal. typhi ATCC 6539	≤0.03	0.12	≤0.03	0.06	≤0.03	0.25
40	Escherichia coli ATCC 10799	≤0.03	0.12	0.12	0.25	≤0.03	0.50
	Escherichia coli ATCC 23559	≤0.03	0.12	≤0.03	0.06	≤0.03	0.25
45	Ent. aerogenes ATCC 15038	≤0.03	0.12	0.06	0.12	≤0.03	0.25
	Ent. cloacae ATCC 23355	≤0.03	0.12	≤0.03	0.06	≤0.03	0.12
50	Serr. marcescens ATCC 13880	0.12	1.0	0.12	0.50	0.06	0.50
55	Shigella flexnerii ATCC 12022	≤0.03	0.12	≤0.03	0.06	≤0.03	0.12

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	76	77	78	79	80	81
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.06	0.06	0.12	≤0.03	≤0.03	≤0.03
Bacillus cereus ATCC 11778	0.25	0.25	0.50	0.12	0.06	0.12
Strep. faecalis ATCC 10541	1.00	0.50	1.00	0.25	0.25	0.25
Staph. aureus ATCC 25178	0.25	0.25	0.50	0.12	0.06	0.06
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.25	0.25	0.25	0.12	≤0.03	≤0.03
Ps. aeruginosa ATCC 9721	2.00	2.00	2.00	0.50	0.25	0.50
Ps. aeruginosa ATCC 10145	4.00	2.00	4.0	1.00	0.50	1.00
Citr. freundii ATCC 11606	0.12	0.12	0.25	0.12	0.06	0.06
Morg. morganii ATCC 8019	0.50	0.25	0.25	0.12	0.06	0.06
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.50	0.25	0.50	0.12	0.06	0.12
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	≤0.03	0.06	≤0.03	≤0.03	≤0.03
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.50	0.25	0.25	0.06	≤0.03	≤0.03
Sal. typhi ATCC 6539	0.25	0.25	0.25	0.06	≤0.03	≤0.03
Escherichia coli ATCC 10799	0.25	0.25	0.50	0.12	0.06	0.06
Escherichia coli ATCC 23559	0.25	0.25	0.25	≤0.03	≤0.03	≤0.03
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.25	0.25	0.25	0.12	0.06	0.06
Ent. cloacae ATCC 23355	0.12	0.12	0.50	≤0.03	≤0.03	≤0.03
Serr. marcescens ATCC 13880	0.50	0.50	1.00	0.25	0.12	0.12
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.06	0.06	0.12	≤0.03	≤0.03	≤0.03

	MICROORGANISMES	E X E M P L E S				
		92	93			
5	Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	≤0.03			
10	Bacillus cereus ATCC 11778	0.06	0.06			
	Strep. faecalis ATCC 10541	0.25	0.25			
15	Staph. aureus ATCC 25178	≤0.03	0.12			
	Staph. epidermidis ATCC 155-1	≤0.03	0.12			
20	Ps. aeruginosa ATCC 9721	0.50	0.25			
	Ps. aeruginosa ATCC 10145	0.50	0.50			
25	Citr. freundii ATCC 11606	≤0.03	≤0.03			
	Morg. morganii ATCC 8019	0.06	≤0.03			
30	Proteus vulgaris ATCC 8427	0.06	0.06			
	Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	≤0.03			
35	Sal. typhimurium ATCC 14028	0.06	≤0.03			
	Sal. typhi ATCC 6539	≤0.03	≤0.03			
40	Escherichia coli ATCC 10799	0.06	≤0.03			
	Escherichia coli ATCC 23559	≤0.03	≤0.03			
45	Ent. aerogenes ATCC 15038	≤0.03	≤0.03			
	Ent. cloacae ATCC 23355	≤0.03	≤0.03			
50	Serr. marcescens ATCC 13880	0.25	0.06			
55	Shigella flexnerii ATCC 12022	≤0.03	≤0.03			

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	84	85	86	87	88	89
Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	0.12	0.06	0.06	0.06	0.06
Bacillus cereus ATCC 11778	0.12	0.50	0.12	0.25	0.06	0.25
Strep. faecalis ATCC 10541	0.50	2.00	0.50	1.00	2.00	0.50
Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.50	0.12	0.12	0.12	0.25
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.12	0.50	0.12	0.25	0.12	0.25
Ps. aeruginosa ATCC 9721	2.00	2.00	0.50	1.00	1.00	2.00
Ps. aeruginosa ATCC 10145	2.00	2.00	1.00	1.00	2.00	2.00
Citr. freundii ATCC 11606	0.12	0.50	0.12	0.25	0.12	0.25
Morg. morganii ATCC 8019	0.12	0.50	0.25	0.25	0.25	0.25
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.25	1.00	0.50	1.00	0.50	0.25
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.12	0.50	0.25	0.25	0.12	0.25
Sal. typhi ATCC 6539	0.06	0.25	0.12	0.12	0.06	0.25
Escherichia coli ATCC 10799	0.12	0.50	0.25	0.25	0.25	0.25
Escherichia coli ATCC 23559	0.06	0.25	0.12	0.12	0.12	0.12
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.12	0.50	0.25	0.12	0.12	0.25
Ent. cloacae ATCC 23355	0.06	0.25	0.12	0.12	0.12	0.25
Serr. marcescens ATCC 13880	0.25	0.50	0.50	0.25	0.25	0.50
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.06	0.12	0.06	0.12	0.06	0.06

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	90	91	92	93	94	95
Bacillus subtilis ATCC 6633	≤0.03	≤0.03	0.06	≤0.03	≤0.03	0.06
Bacillus cereus ATCC 11778	0.06	≤0.03	0.06	≤0.03	0.06	0.25
Strep. faecalis ATCC 10541	0.25	0.06	0.25	0.50	0.25	0.50
Staph. aureus ATCC 25178	0.06	≤0.03	0.06	0.12	0.12	0.12
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.06	≤0.03	0.06	0.06	0.06	0.12
Ps. aeruginosa ATCC 9721	0.25	0.06	0.25	1.00	1.00	0.50
Ps. aeruginosa ATCC 10145	0.50	0.12	0.25	0.50	0.50	1.00
Citr. freundii ATCC 11606	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.06	0.12	≤0.03
Morg. morganii ATCC 8019	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.25	0.25	≤0.03
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.12	≤0.03	0.25	0.25	0.12	0.25
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
Sal. typhimurium ATCC 14028	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.12	0.25	0.06
Sal. typhi ATCC 6539	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.06	0.12	0.06
Escherichia coli ATCC 10799	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
Escherichia coli ATCC 23559	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
Ent. aerogenes ATCC 15038	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.06	0.12	0.06
Ent. cloacae ATCC 23355	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.06	0.12	≤0.03
Serr. marcescens ATCC 13880	≤0.03	≤0.03	0.25	1.00	1.00	0.25
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.06	0.06	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	96	97	98	99	100	101
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.06	0.06	0.06	0.12	0.25	0.06
Bacillus cereus ATCC 11778	0.25	0.50	0.25	0.25	0.25	0.25
Strep. faecalis ATCC 10541	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	0.50
Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.12	0.12	0.25	0.25	0.12
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.12	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12
Ps. aeruginosa ATCC 9721	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	0.50
Ps. aeruginosa ATCC 10145	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	1.00
Citr. freundii ATCC 11606	0.06	0.12	0.12	0.12	0.12	≤0.03
Morg. morganii ATCC 8019	0.06	0.06	0.06	0.25	0.25	0.12
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.25	0.25	0.25	0.50	0.50	0.25
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	0.06	0.12	0.12	0.12	0.12	≤0.03
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.06	0.06	0.06	0.25	0.25	0.06
Sal. typhi ATCC 6539	0.06	0.06	0.12	0.12	0.12	0.06
Escherichia coli ATCC 10799	0.06	0.06	0.06	0.12	0.12	≤0.03
Escherichia coli ATCC 23559	0.06	0.06	0.06	0.12	0.12	≤0.03
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.06	0.12	0.12	0.12	0.12	0.06
Ent. cloacae ATCC 23355	0.06	0.06	0.06	0.12	0.12	≤0.03
Serr. marcescens ATCC 13880	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.25
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.06	0.06	0.06	0.12	0.12	≤0.03

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	102	103	104	105	106	107
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.06	0.12	0.12	0.25	0.25	0.06
Bacillus cereus ATCC 11778	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Strep. faecalis ATCC 10541	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	1.00
Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.25	0.25	0.25	0.25	0.12
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.12	0.12	0.25	0.25	0.25	0.25
Ps. aeruginosa ATCC 9721	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	1.00
Ps. aeruginosa ATCC 10145	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	1.00
Citr. freundii ATCC 11606	0.03	0.06	0.06	0.12	0.12	0.25
Morg. morganii ATCC 8019	0.03	0.06	0.12	0.25	0.25	0.25
Proteus vulgaris ATCC 8427	0.25	0.25	0.25	0.50	0.50	1.00
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	0.03	0.03	0.06	0.12	0.12	0.06
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.06	0.06	0.06	0.25	0.25	0.25
Sal. typhi ATCC 6539	0.06	0.12	0.12	0.25	0.25	0.12
Escherichia coli ATCC 10799	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.12	0.12	0.25
Escherichia coli ATCC 23559	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.12	0.12	0.12
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.06	0.06	0.06	0.12	0.12	0.12
Ent. cloacae ATCC 23355	≤0.03	0.06	0.06	0.12	0.12	0.12
Serr. marcescens ATCC 13880	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.25
Shigella flexnerii ATCC 12022	≤0.03	0.06	0.06	0.12	0.12	0.12

MICROORGANISMES	E X E M P L E S					
	108	109	110	111		
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.06	≤0.03	0.06	0.06		
Bacillus cereus ATCC 11778	0.25	0.12	0.25	0.12		
Strep. faecalis ATCC 10541	1.00	0.50	0.50	1.00		
Staph. aureus ATCC 25178	0.12	0.12	0.25	0.12		
Staph. epidermidis ATCC 155-1	0.25	0.12	0.25	0.12		
Ps. aeruginosa ATCC 9721	1.00	1.00	2.00	1.00		
Ps. aeruginosa ATCC 10145	1.00	1.00	2.00	0.50		
Citr. freundii ATCC 11606	0.25	0.12	0.25	0.06		
Morg. morganii ATCC 8019	0.25	0.12	0.25	0.25		
Proteus vulgaris ATCC 8427	1.00	0.25	0.25	0.50		
Kleb. pneumoniae ATCC 10031	0.06	≤0.03	0.06	≤0.03		
Sal. typhimurium ATCC 14028	0.25	0.12	0.25	0.12		
Sal. typhi ATCC 6539	0.12	0.12	0.25	0.12		
Escherichia coli ATCC 10799	0.25	0.06	0.25	0.06		
Escherichia coli ATCC 23559	0.12	≤0.03	0.12	0.06		
Ent. aerogenes ATCC 15038	0.12	0.06	0.25	0.06		
Ent. cloacae ATCC 23355	0.12	0.06	0.25	0.06		
Serr. marcescens ATCC 13880	0.25	0.25	0.50	0.50		
Shigella flexnerii ATCC 12022	0.12	≤0.03	0.06	≤0.03		

En thérapeutique humaine, la dose d'administration est bien sûr fonction de la susceptibilité de la souche infective, de la nature de composé administré et de la voie d'administration. Elle sera généralement comprise entre environ 0,200 et environ 300 mg pour chaque kilogramme de poids et par jour. Les dérivés de l'invention seront, par exemple, administrés sous forme de comprimés, de solutions ou de suspensions, ou bien de gélules.

On indiquera ci-après, à titre d'exemples, deux formes galéniques particulières des dérivés objets de la présente invention.

Exemple de formule par comprimé

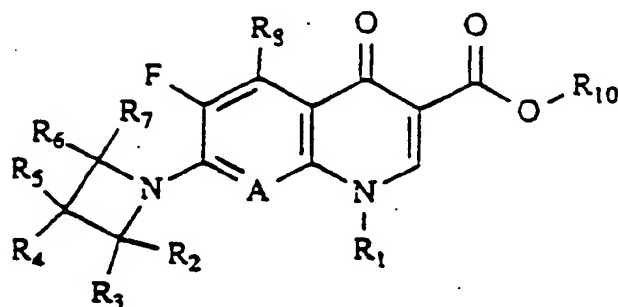
Composé de l'exemple 9	250 mg
Cellule microcristalline	69 mg
Povidone	15 mg
Amidon de blé	36 mg
Dioxyde de silice colloïdale	2 mg
Stéarate de magnésium	3 mg
Poids comprimé	375 mg

Exemple de formule par gélule

Composé de l'exemple 9	250 mg
Glycéride polyoxyéthylénée	85 mg
Behenate de glycérine	15 mg
Excipient gélatine molle q.s.	450 mg

Revendications

1. Les composés de la présente invention répondant à la formule générale I



dans laquelle A représente un atome d'azote ou bien un atome de carbone avec un atome d'hydrogène attaché (C-H), ou bien un atome de carbone avec un halogène attaché (C-X), dans ce cas X représente un atome de chlore, de fluor ou de brome ou bien un atome de carbone avec un radical hydroxy (C-OH).

R₁ représente un radical alkyle ou cycloalkyle inférieur, un radical halogénoalkyle inférieur, un radical aryle ou un radical aryle substitué, notamment par un ou plusieurs atome(s) de fluor.

R₂ et R₇, égaux ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

R₃, R₅ et R₆, égaux ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aminoalkyle, un radical alkylamino, un radical alkylaminoalkyle.

R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxyle, un radical amino, un radical aminoalkyle, un radical alkylamino, un radical dialkylamino, un radical hétérocyclique azoté pouvant être un cycle de trois à six maillons, un radical alkylaminoalkyle, un radical alkyl carboxamido, et dans ce dernier cas, le radical alkyle pouvant être substitué par un ou plusieurs halogènes, un radical arylsulfonyloxy, un radical alkylsulfonyloxy, un radical carboxamido, pouvant être substitué ou non sur l'azote, ou un radical cyano.

R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical nitro, un radical amino ou amino substitué.

A et R_1 peuvent former ensemble une liaison représentée par un groupe $C-CH_2-CH_2-CHR_9$ ou $C-O-CH_2-CHR_9$ dans lesquels R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, et dans ce dernier cas, on a un centre chiral avec une configuration "R" ou "S".

R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyl inférieur de C1 à C4.

Les substituants azétidiniques peuvent avoir, selon le nombre, la nature et la position relative des substituants, jusqu'à trois centre chiraux, chacun d'entre eux avec une configuration "R" ou "S", ainsi que leurs sels d'acides minéraux tels les chlorhydrates, ou d'acides organiques tels les toluènesulfonates ou méthylsulfonates physiologiquement acceptables.

2. Les composés répondant à la formule générale I selon la revendication 1, sélectionnés parmi le groupe suivant :

- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(1-azetidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-trifluoroacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-trifluoroacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-diméthylamino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-2-méthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-(1-pyrrolyl)-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-éthylaminométhyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-trifluoroacétamidométhyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-aminométhyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-éthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-éthyl-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-amino-1-azétidiny)-6-carboxylique.
- acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-1-azétidiny)-6-carboxylique.
- acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique.
- acide (3R)-(+)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-amino-1-azétidiny)-6-carboxylique.

- acide (3R)-(+)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-1-azétidiny)-6-carboxylique.
- acide (3R)-(+)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-diméthylamino-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique.
- 5 - acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-trifluorométhylacétamido-N-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-2,3-diméthyl-(R)-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 10 - acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2,3-diméthyl-(R)-3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-hydroxy-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 15 - acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-diméthylamino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-diméthylamino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide (3S)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido [1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-éthylaminométhyl-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique.
- 20 - acide (3R)-(-)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido [1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-10-(3-éthylaminométhyl-3-méthyl-1-azétidiny)-6-carboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-aminométhyl-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique de point de fusion 222-7 °C.
- 25 - acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-aminométhyl-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-méthylamino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-méthylamino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 30 - acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-éthylaminométhyl-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-éthylaminométhyl-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 35 - acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-hydroxy-2-éthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-3-hydroxy-2-éthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-(trifluoroacétamido-N-méthyl)-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 40 - acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-(1-pyrrolidiny)-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(cis-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 45 - acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(cis-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(r-3-amino-3-trans-2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(r-3-amino-3-trans-2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 50 - acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(cis-3-hydroxy-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(cis-3-hydroxy-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 55 - acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique d'éthyle;
- acide 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

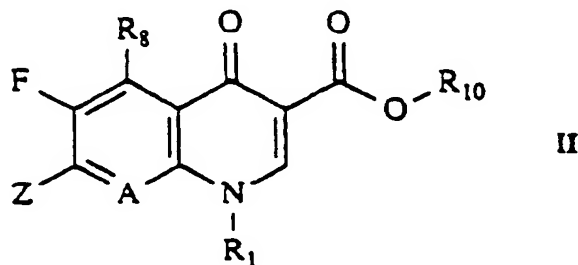
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-éthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-éthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(cis-3-amino-2-éthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 5 - acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(cis-3-amino-2-éthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-éthyl-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-éthyl-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-(2,4-difluorophényl)-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 10 - acide 1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-(4-fluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 15 - acide 1-(2-fluoroéthyl)-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-(2-fluoroéthyl)-6-fluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-(4-fluorophényl)-6,8-difluoro-7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 20 - acide (-)-(3S)-10-[3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique.
- acide (+)-(3R)-10-[3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique.
- 25 - acide (+)-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide (-)-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide (-)-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- 30 - acide (+)-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide (+)-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 35 - acide (-)-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide (-)-(3S)-10-[3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique
- acide (+)-(3R)-10-[3-(S)-amino-2-(R)-méthyl-1-azétidiny]-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique.
- 40 - acide (-)-(3S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique;
- acide (+)-(3R)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-10-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylique.
- 45 - acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 50 - acide 7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 55 - acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(3-amino-3-méthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 7-(trans-3-amino-2-méthyl-1-azétidiny)-6-fluoro-1-(1,1-diméthyléthyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.

- acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 1-(1,1-diméthyléthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-méthylamino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- 5 - acide 6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-amino-2,2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 1,1-diméthyléthyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 10 - acide 1-(2,4-difluoro-phényl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide (±)-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- 15 - acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-amino-2,2-diméthyl-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide (±)-1-(1,1-diméthyléthyl)-6,8-difluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 20 - acide (±)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 25 - acide (±)-8-chloro-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 8-chloro-1-(2,4-difluorophényl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide (±)-8-chloro-1-(2-fluoroéthyl)-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 30 - acide 8-chloro-1-(2-fluoroéthyl)-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide (±)-8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 35 - acide 8-chloro-1-éthyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide (±)-8-chloro-6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 8-chloro-6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- 40 - acide (±)-6-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 6-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- 45 - acide (±)-1-éthyl-6-fluoro-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 1-éthyl-6-fluoro-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide (±)-6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- 50 - acide 6-fluoro-1-(4-fluorophényl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide 6-fluoro-1-(2,4-difluorophényl)-7-(3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- acide p-toluen-sulfonique del'acide 6-fluoro-1-(2,4-difluorophényl)-7-(3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique.
- 55 - acide (±)-8-chloro-6-fluoro-1-(1,1-diméthyléthyl)-7-(trans-2-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.
- acide 8-chloro-6-fluoro-1-(1,1-diméthyléthyl)-7-(3-méthyl-3-amino-1-azétidiny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

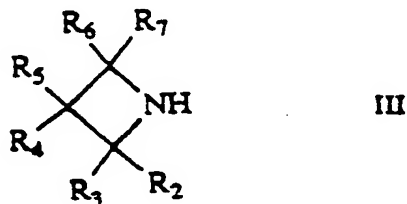
léincarboxylique.

- acide (-)-1-(2,4-difluorophényl)-6,8-difluoro-7-(3-(R)-amino-2-(S)-méthyl-1-azétidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléincarboxylique.

3. Procédé de préparation de ces composés, selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 et qui se caractérise par la réaction d'un composé de formule générale II



dans laquelle A, R₁, R₈ et R₁₀ ont les significations mentionnées précédemment et Z représente un atome d'halogène, de préférence un chlore ou un fluor, avec un azétidine, de formule générale III



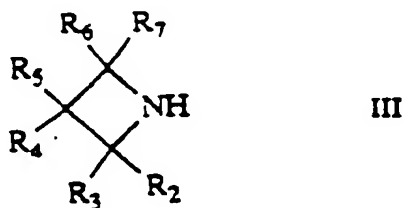
dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ont les significations mentionnées précédemment.

4. A titre de médicaments, les dérivés de formule générale I et leurs sels thérapeutiquement acceptables, selon les revendications 1 à 2, en particulier à titre de médicaments destinés au traitement de certain es maladies infectieuses.

5. Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, outre un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un dérivé de formule générale I ou l'un de ses sels physiologiquement acceptables, selon l'une des revendications 1 à 2.

6. Utilisation des dérivés de formule générale I et leurs sels physiologiquement acceptables, selon l'une des revendications 1 à 2, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des infections microbiennes.

7. A titre de produits intermédiaires, les composés représentés par la formule III



dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ ont les significations mentionnées précédemment.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Numéro de publication: **0 388 298 A3**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 90400684.8

(22) Date de dépôt: 14.03.90

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 401/04**, C07D 498/06,
C07D 471/04, A61K 31/47,
A61K 31/535, //(C07D498/06,
265:00,221:00),(C07D471/04,
221:00,221:00)

(30) Priorité: 16.03.89 FR 8903459
29.06.89 FR 8908695
20.11.89 FR 8915178

(43) Date de publication de la demande:
19.09.90 Bulletin 90/38

(64) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK FR GB GR IT LI LU NL SE

(68) Date de publication différée du rapport de
recherche: 31.07.91 Bulletin 91/31

(71) Demandeur: **LABORATORIOS DEL DR.
ESTEVE, S.A.**
Av. Mare de Deu de Montserrat, 221

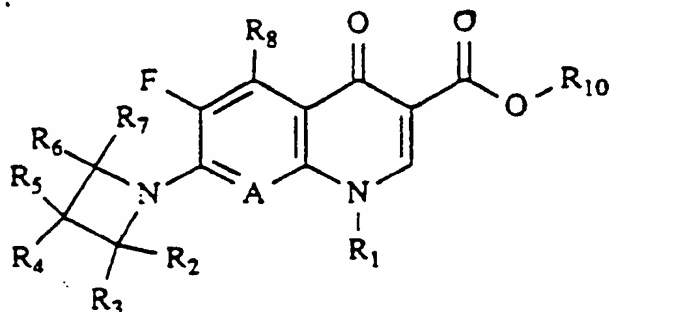
E-08026 Barcelona(ES)

(72) Inventeur: **Pares Corominas, Juan**
Padilla 349, 30 3a
E-08025 Barcelone(ES)
Inventeur: **Colombo Pinol, Augusto**
Av. Chile 36, 40 1a
E-08032 Barcelone(ES)
Inventeur: **Frigola Constansa, Jordi**
Av. Diagonal, 299 at.1a
E-08013 Barcelone(ES)

(74) Mandataire: **Ahner, Francis et al**
CABINET REGIMBEAU, 26, avenue Kléber
F-75116 Paris(FR)

(54) **Dérivés d'acides pyridone carboxyliques azétidinyl substitués, leur préparation et leur application en tant que médicaments.**

(57) La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés azétidiniques des acides pyridonecarboxyliques azétidinyl substitués, du 1,4-dihydro-4-oxoquinoléine-3-carboxylique, du 1,8-naphtyridine-4-oxo-3-carboxylique et du 2,3-dihydro-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique représentés par la formule générale I :



EP 0 388 298 A3

La présente invention concerne également les sels thérapeutiquement acceptables de ces composés, leur

EP 0 388 298 A3

procédé de préparation et leur application en tant que médicament.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 90 40 0684

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. C1.5)
X,D	EP-A-0 106 489 (WARNER-LAMBERT CO.) * Page 50, ligne 28 - page 52, ligne 10; page 94, lignes 1-11; revendications 1-8,18 *	1,4,7	C 07 D 401/04 C 07 D 498/06 C 07 D 471/04 A 61 K 31/47
X	EP-A-0 047 005 (DAIICHI) * Résumé; page 26, lignes 4-7; revendications 1-3 *	1,4,7	A 61 K 31/535 //
X	CHEM. PHARM. BULL., vol. 32, no. 12, 1984, pages 4907-4913; I. HAYAKAWA et al.: "Synthesis and antibacterial activities of substituted 7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4] benzoxazine-6-carboxylic acids" * Page 4908, CHART 1, ref. 42; page 4912, tableau II, ref. 42 *	1,4,7	(C 07 D 498/06 C 07 D 265:00 C 07 D 221:00) (C 07 D 471/04 C 07 D 221:00 C 07 D 221:00)
X,D	J. MED. CHEM., vol. 27, 1984, pages 1543-1548, American Chemical Society, US; H. EGAWA et al.: "Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. 4. Synthesis and antibacterial activity of 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid and its analogues" * Page 1545, tableau I, ref. 8-11; page 1546, tableau II, ref. 28-32; page 1547, tableau III, ref. 28a; page 1548, colonne 1, lignes 10-19 *	1,4,7	
X	CHEMICAL SUBSTANCE INDEX, Furazan-Nin, vol. 106, janvier-juin 1987, Columbus, Ohio, US; "1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid, 7-(3-amino-1-azetidiny)-6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-(1,4-dihydro-4-oxo-; 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid (Reg. nr. 105573-00-0), 6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-[(trifluoroacetyl)amino]-1-azetidiny]-, ethyl ester (Reg. nr. 105587-75-5)", & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, 5 janvier 1987, page 470, résumé no. 4996j, Columbus, Ohio, US; & JP-A-61 137 885 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD) 25-06-1986 * Résumé *	1,4,7	C 07 D 205/00 C 07 D 401/00 C 07 D 471/00 C 07 D 498/00 A 61 K 31/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 02 mai 91	Examineur BOSMA P.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention		E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons &: membre de la même famille, document correspondant	



Offic européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 90 40 0684

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, 1982-1986, Eleventh Collective Index, Chemical Substances, vol. 96-105, Columbus, Ohio, US; "1,8-Naphthyridine-3-carboxylic acid, 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(3-hydroxy-1-azetidiny)-4-oxo-(Reg. nr. 99759-88-3); 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid, 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(3-hydroxy-1-azetidiny)-4-oxo-, ethyl ester (Reg. nr. 99759-89-4)", & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17 février 1986, page 521, résumé no. 50861t, Columbus, Ohio, US; & JP-A-60 126 284 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD) 05-07-1985 (Cat. D) * Résumé *	1,4,7	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, 1982-1986, Eleventh Collective Index, Chemical Substances, vol. 96-105, Columbus, Ohio, US; "1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid, 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3(trifluoroacetyl)amino]-1-azetidiny]-, ethyl ester (Reg. nr. 98417-02-8); 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid, 7-(3-amino-1-azetidiny)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-(Reg. nr. 98417-03-9); 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid, 7-(3-amino-1-azetidiny)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo, monohydrochloride (Reg. nr. 98417-04-0)", & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 17, 28 octobre 1985, page 720, résumé no. 141933p, Columbus, Ohio, US; & JP-A-60 89 480 DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., - - - -/-	1,4,7	
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 02 mai 91	Examineur BOSMA P.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul</p> <p>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</p> <p>A : arrière-plan technologique</p> <p>O : divulgation non-écrite</p> <p>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention</p>		<p>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date</p> <p>D : cité dans la demande</p> <p>L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>	



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X,P	EP-A-0 314 362 (PFIZER) * En entier * -----	1,4	
X,P	EP-A-0 324 298 (LABORATORIOS ESTEVE) * En entier * & FR-A-87 18 289A (Cat. D) -----	1,4	
X	EP-A-0 241 206 (UBE) * Page 74, lignes 7-9, exemple 6; page 76, exemple 14; page 77, exemple 15; page 85, exemple 29; pages 70-72 * -----	7	
X	US-A-3 998 808 (S.B. RICHTER) * Colonne 8, ligne 64; colonne 9, lignes 31-45 * -----	7	
X	EP-A-0 155 870 (SANOFI) * Revendications 1,10,14 * -----	7	
X	US-A-4 183 923 (E.H. GOLD) * Colonne 7, exemple 3 * -----	7	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 56, no. 9, 30 avril 1962, résumé no. 10069g-10071a, Columbus, Ohio, US; H. TA- NIYAMA et al.: "Nocardamin and its related compounds. I. Synthesis of 1-(RHO-TOSYL)-2-azetidineethanol", & YAKUGAKU ZASSHI 81, 1493-6(1961) -----	7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 02 mai 91	Examineur BOSMA P.
<div>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</div> <div>X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention</div> <div>E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons ----- &: membre de la même famille, document correspondant</div>			